

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Alteraciones anatómo-radiológicas en la relación presacra post-neoadyuvancia en cáncer de recto: valor predictivo pronóstico

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

María Mercedes Muñoz Fernández

Directores

**Felipe Ángel Calvo Manuel
Francisco Javier Serrano Andreu
Jesús Millán Núñez-Cortés**

Madrid, 2017



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOMÉDICAS

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

ALTERACIONES ANATOMO-RADIOLÓGICAS EN LA REGIÓN PRESACRA

POST-NEOADYUVANCIA EN CÁNCER DE RECTO:

VALOR PREDICTIVO PRONÓSTICO.

TESIS PRESENTADA POR EL DOCTORANDO

MARIA MERCEDES MUÑOZ FERNÁNDEZ

PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR.

DIRECTORES:

FELIPE ANGEL CALVO MANUEL.

FCO. JAVIER SERRANO ANDREU.

JESÚS MILLÁN NÚÑEZ-CORTÉS.

A mis padres.

*“... el desdichado Sísifo, a quien los dioses condenaron a rodar una roca hasta la cima de
una montaña desde donde la piedra volvía a caer por su propio peso...
destino trágico el de Sísifo..., proletario de los dioses, impotente y rebelde,
conoce toda la magnitud de su condición, en ella piensa durante su descenso.
Pero la clarividencia que debía constituir su tormento
consume al mismo tiempo su victoria. ...”*

AGRADECIMIENTOS:

Me gustaría expresar el más sincero agradecimiento a mis directores de tesis; al Profesor Felipe Calvo quiero agradecerle su enorme paciencia y confianza, su capacidad de análisis y perseverancia, sin los que no hubiera sido posible llegar a cabo este trabajo. Al Doctor Fco. Javier Serrano, gracias de corazón, por todo; gracias por tenerte como director y como amigo, por estar siempre disponible cuando te necesito, por tu mente brillante e inestimable ayuda estadística, por enseñarme a ser mejor en mi trabajo, sin tu ayuda no habría sido posible.

Quiero agradecer al Servicio de Oncología Radioterápica del H.G.U. Gregorio Marañón por permitirme aprender, disfrutar y madurar profesionalmente, gracias por sus enseñanzas en el concepto más amplio de la Oncología. Enumerar a todos los que forman este Servicio es imposible pero quiero agradecer a todos desde limpiadoras, auxiliares, enfermeras, técnicos, las chicas del turno de tarde, radiofísicos su apoyo y cariño. Especialmente quiero dar las gracias al Jefe de Servicio, el Dr. Lozano, por enseñarme todos los días su buen hacer como médico y persona, a cada uno de los Médicos Adjuntos por haberme transmitido sus conocimientos y experiencia, por haberme dedicado su tiempo, su ayuda y amistad. A los compañeros que compartieron la experiencia de la residencia, en especial el Dr. Marcos, la Dra. Salas y la Dra. Araque, y a los residentes actuales por ayudarme tanto.

Al Servicio de Radiodiagnóstico, en especial al Dr. Calles, por su enorme paciencia y análisis concienzudo de cada región presaca, en cada prueba diagnóstica, de cada paciente. A Eugenio Marinetto, de Medicina Experimental, por darme “luz volumétrica”.

A mi familia, mi abuela Amparo, mis hermanos Ángel y María Amparo, por todo el cariño y amor que de ellos he recibido y recibo.

A mis pacientes por su generosidad y por la lección de vida y superación que me dan día a día. Gracias.

ÍNDICE:

<u>1. INTRODUCCIÓN.</u>	15
1.1. GENERALIDADES.	17
1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.	17
1.1.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.	18
1.2. ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA PELVIS HUMANA.	23
1.2.1. EMBRIOLOGÍA.	23
1.2.2. ANATOMÍA.	27
1.2.3. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE RECTO.	31
1.3. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.	33
1.3.1. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO.	34
1.3.2. EVIDENCIA PARA EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.	34
1.3.3. RADIOTERAPIA CURSO CORTO vs LARGO.	36
1.3.4. ESTRATEGIA DE ESPERAR Y VER.	38
1.4. CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO POSTNEOADYUVANCIA.	39
1.4.1. FUNDAMENTOS Y DESARROLLO HISTÓRICO.	39
1.4.2. EXCISIÓN MESORRECTAL.	43
1.4.3. PRESERVACIÓN ESFINTERIANA.	44
1.4.4. CIRUGÍA EXTENDIDA.	46
1.4.4.1. Resección extendida parcial de vagina.	46
1.4.4.2. Resección extendida parcial de próstata.	47
1.4.4.3. Resección extendida radical de la próstata con preservación vesical.	47
1.4.4.4. Exenteración pélvica.	48
1.4.4.5. Sacrectomía.	49
1.4.5. RESECCIÓN LAPAROSCÓPICA.	50
1.4.6. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.	51
1.4.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.	54
1.5. RECIDIVA PÉLVICA.	56
1.5.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCAL.	59
1.5.2. PATRONES DE RECIDIVA PÉLVICA.	61
1.5.2.1. Recidiva local tras cirugía exclusiva.	61
1.5.2.2. Recidiva local tras radioterapia de curso corto.	61
1.5.2.3. Recidiva local tras quimiorradioterapia de curso largo.	62
1.5.2.4. Recidiva local tras linfadenectomía y TME, con o sin tratamiento adyuvante.	63
1.5.2.5. Recidiva local tras radioterapia intraoperatoria.	63
1.5.3. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA RECIDIVA PÉLVICA.	64
1.5.4. RESCATE QUIRÚRGICO.	65
<u>2. JUSTIFICACIÓN Y MÉTODOS.</u>	67
2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.	69
2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO	69

3. PACIENTES Y MÉTODOS.	71
3.1. METODOLOGÍA.	73
3.1.1. DISEÑO DEL ESTUDIO.	73
3.1.2. ÁMBITO.	73
3.1.3. POBLACIÓN.	74
3.1.4. MUESTRA.	74
3.1.4.1. Criterios de Inclusión.	74
3.1.4.2. Criterios de Exclusión.	75
3.1.5. PERIODO DE ESTUDIO.	75
3.1.6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.	75
3.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.	76
3.1.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.	78
3.1.9. ASPECTOS ÉTICOS.	78
3.2. ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA.	79
3.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.	80
3.3.1. QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA y RADIOSENSIBILIZANTE.	80
3.3.2. RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA.	81
3.3.3. CIRUGÍA RADICAL.	83
3.3.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.	83
3.3.5. EVALUACIÓN DE LA RESPUESTA PATOLÓGICA	84
3.3.6. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.	85
3.3.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.	86
3.3.8. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS.	87
3.4. EVALUACIÓN DE LA RECIDIVA.	87
3.4.1. RECIDIVA SISTÉMICA.	88
3.4.2. RECIDIVA LOCAL.	89
3.4.3. RECIDIVA PRESACRA.	91
3.5. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN EL ESPACIO PRESACRO.	91
4. RESULTADOS.	95
4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.	97
4.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.	97
4.1.2. CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPEÚTICO.	99
4.1.2.1. Quimioterapia Neoadyuvante.	99
4.1.2.2. Resección Quirúrgica.	101
4.1.2.3. Radioterapia Intraoperatoria.	103
4.1.2.4. Quimioterapia Adyuvante.	104
4.1.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO.	105
4.1.4. EVOLUCIÓN CLÍNICA.	106
4.1.4.1. Patrón de Progresión.	106
4.1.4.2. Topografía de la recidiva.	107
4.1.4.3. Tiempo a la progresión y supervivencia.	109
4.1.4.4. Estatus actual.	110

4.2. ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL ÁREA PRESACRA.	111
4.2.1. <i>DEFINICIÓN DE RAPA.</i>	111
4.2.2. <i>ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE RAPA.</i>	113
4.2.2.1. <i>Características clínico-demográficas.</i>	114
4.2.2.2. <i>Características y cumplimiento terapéutico.</i>	116
4.2.2.3. <i>Evaluación anatomopatológica.</i>	119
4.2.2.4. <i>Tiempo de progresión y supervivencia.</i>	120
4.2.3. <i>ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE RAPA.</i>	122
4.2.3.1. <i>Análisis Univariante.</i>	122
4.2.3.2. <i>Análisis Multivariante.</i>	123
4.2.4. <i>FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RAPA.</i>	125
4.2.4.1. <i>Análisis Univariante.</i>	125
4.2.4.2. <i>Análisis Multivariante.</i>	127
4.3. ANÁLISIS DE LA RECIDIVA PRESACRA.	128
4.3.1. <i>ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.</i>	128
4.3.2. <i>ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO DE LA MASA PRESACRA.</i>	130
<u>5. DISCUSIÓN.</u>	133
5.1. TOPOGRAFÍA DE LA RECIDIVA PÉLVICA.	135
5.2. ANATOMÍA RADIOLÓGICA POST-RESECCIÓN.	138
5.3. FACTORES PREDICTIVOS DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL ÁREA PRESACRA.	142
<u>6. CONCLUSIONES.</u>	147
<u>7. BIBLIOGRAFÍA.</u>	151
<u>8. RESUMEN.</u>	167
8.1. RESUMEN EN CASTELLANO.	169
8.2. RESUMEN EN INGLES.	175
<u>9. ANEXOS.</u>	181

1. INTRODUCCIÓN.

*“Cuanto más vivo, más me arrepiento
de lo poco que sé”.*

CLAUDE MONET (1840-1926).
Pintor francés, creador del impresionismo.

1.1. GENERALIDADES.

1.1.1. ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS.

El cáncer colorrectal representa casi un 10% del total de cánceres a nivel mundial; en Europa es la segunda neoplasia no cutánea más frecuente, después del cáncer de mama, y la segunda causa de muerte por cáncer. A nivel nacional, según el informe GLOBOCAN 2012 publicado por la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), es la neoplasia de mayor incidencia (15%), seguido del cáncer de próstata (12.9%) y el de pulmón (12.4%); por sexos ocupa el tercer lugar (después del cáncer de próstata y de pulmón) en varones, y el segundo lugar (después del cáncer de mama) en mujeres. La frecuencia es similar en hombres y en mujeres en España (15% vs 14.9%), Europa y el mundo [1]. La supervivencia ha mejorado discretamente en los últimos años en España, los pacientes diagnosticados durante el período 2000-2007 presentaron una supervivencia relativa estandarizada por edad a 5 años del 56.4% en hombres y de 55.8% en mujeres [2].

Alrededor de un 30% de todos los carcinomas colorrectales diagnosticados se localizan en el recto. La edad es el principal factor de riesgo no modificable del cáncer colorrectal, en más del 90% de los casos son diagnosticados en mayores de 50 años. Actualmente el 90% de los casos son debidos a mutaciones esporádicas aunque se observa un aumento del riesgo para padecerlo en personas con enfermedad inflamatoria intestinal (Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa) o enfermedades hereditarias (poliposis adenomatosa familiar, síndrome de Lynch, poliposis colónica juvenil o el síndrome de Peutz Jeghers). Otros factores asociados a mayor riesgo de padecer cáncer colorrectal son la presencia de familiares de primer grado con cáncer colorrectal, la existencia previa de adenomas vellosos y los antecedentes personales de cáncer de ovario, endometrio o mama.

Entre los factores de riesgo modificables se encuentran el consumo de carne roja y procesada, la obesidad y el consumo de alcohol. Por el contrario el consumo de frutas, vegetales y lácteos, el ejercicio y la actividad física actúan como factores protectores. Se estima que un 70% de los cánceres colorrectales son evitables con medidas dietéticas y nutricionales [3].

Aunque se ha demostrado que el consumo de ácido acetilsalicílico es un factor protector del cáncer de colon y recto en personas mayores de 50 años y en dosis superiores a 300mg al día, la aparición de efectos secundarios gastrointestinales, entre otros, hace que su administración no se recomiende de forma sistemática como quimioprevención [4].

1.1.2. DIAGNÓSTICO Y ESTADIFICACIÓN.

Los tumores rectales sintomáticos se suelen asociar típicamente a hematoquecia, rectorragia, tenesmo y urgencia defecatoria, siendo común la disminución en el calibre de las heces. La presencia de dolor puede implicar la invasión del plexo sacro y la incontinencia fecal la invasión de los esfínteres. Síntomas como la astenia, la anorexia y la pérdida de peso aparecen generalmente cuando la enfermedad se ha diseminado.

El tacto rectal es el método más utilizado y primera maniobra diagnóstica a considerar, permite distinguir el estado del esfínter anal, la distancia desde el canal anal al tumor y los datos de fijación y afectación circunferencial sobre todo en tumores rectales bajos. La prueba de detección de sangre oculta en heces en el cáncer colorrectal para el cribado poblacional ha demostrado ser eficaz en la reducción de la mortalidad [5].

El diagnóstico de certeza se realiza mediante la confirmación histológica con la toma de biopsia utilizando un rectosigmoidoscopio preferiblemente rígido; al poder existir la presencia de pólipos sincrónicos o lesiones malignas en otro tramo del colon (del 4% al 15% de los pacientes), es obligatoria la evaluación completa mediante colonoscopia flexible [6].

En cuanto a la tipología histológica, aproximadamente el 90% son adenocarcinomas, menos frecuentes son los carcinomas epidermoides, leiomiomas, tumores carcinoideos, sarcomas, melanomas y linfomas. Los adenocarcinomas se suelen subclasificar en tres grados: bien, moderado y pobremente diferenciados, siendo los adenocarcinomas moderadamente diferenciados los más frecuentes.

La evaluación preoperatoria para la correcta estadificación del cáncer de recto es el

factor más importante en términos terapéuticos y de estimación pronóstica en estos pacientes. Es fundamental establecer, tras el diagnóstico clínico de sospecha y su confirmación diagnóstica, una estadificación clínico-patológica rigurosa y exhaustiva.

La estadificación del cáncer de recto sigue las reglas generales del sistema TNM, que para la descripción de la extensión anatómica de la enfermedad se basa en la evaluación de tres componentes: T, extensión del tumor primario; N, ausencia o presencia y extensión de las metástasis regionales linfáticas y M, presencia o ausencia de metástasis a distancia. Esta categorización se realiza según los criterios de la *American Joint Committee on Cancer* (AJCC) en cuya 7ª edición [7] establece la clasificación por estadios del cáncer de recto como se especifica en la Tabla 1.1.

Tabla 1.1. Clasificación TNM 7ª ed. del cáncer colorrectal.

CÁNCER COLORRECTAL (CLASIFICACIÓN TNM, 7ª edición)		
Tumor Primario (T)	ESTADIOS	
Tx No puede evaluarse el tumor primario.	ESTADIO 0	is,N0,M0
T0 No evidencia de tumor primario.		
Tis Carcinoma in situ: intraepitelial o invasión de la lámina propia.	ESTADIO I	T1-2,N0,M0
T1 Tumor invade la submucosa.		
T2 Tumor invade la muscularis propia.	ESTADIO IIA	T3,N0,M0
T3 Tumor invade la subserosa o tejidos perirectales.		
T4 Tumor invade las estructuras adyacentes.	ESTADIO IIB	T4a,N0,M0
T4a Perforación del peritoneo visceral.		
T4b Invasión de otros órganos o estructuras adyacentes.	ESTADIO IIC	T4b,N0,M0
Ganglios linfáticos regionales (N)		
Nx No puede evaluarse los ganglios regionales.		
N0 No hay metástasis en los ganglios linfáticos regionales.	ESTADIO IIIA	T1-2,N1/N1C,M0
N1 Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales.		T1,N2a,M0
N1a 1 ganglios.		
N1b 2-3 ganglios.	ESTADIO IIIB	T3-4a,N1/N1c,M0
N1c Pequeños depósitos en la subserosa, mesenterio o tejidos perirectales sin metástasis ganglionares linfáticas regionales.		T2-3,N2a,M0
N2 Metástasis en 4 o mas ganglios linfáticos regionales.		T1-2,N2b,M0
N2a 4-6 ganglios.	ESTADIO IIIC	T4a,N2a,M0
N2b 7 o mas ganglios.		T3-4a,N2b,M0
Metástasis a distancia (M)		
Mx No puede evaluarse las metástasis a distancia.	ESTADIO IVA	T1-4,N1-2,M1a
M0 No hay metástasis a distancia.		
M1 Metástasis a distancia.	ESTADIO IVB	T1-4,N1-2,M1b
M1a Metástasis confinada a 1 órgano o sitio.		
M1b Metástasis en mas de un órgano afecto o sitio o en el peritoneo.		

La estadificación clínica (cTNM) tiene implicaciones significativas en la decisión del tratamiento inicial más adecuado, en particular, para identificar los tumores localmente avanzados que necesitan terapia neoadyuvante, basándose en los hallazgos de la exploración física, analítica, endoscópica y estudios de imagen. La exactitud en las pruebas de imagen para realizar una predicción preoperatoria de calidad y fiable es fundamental.

La ecografía endorrectal (EER) y la resonancia magnética (RM) son especialmente útiles para detectar la invasión tumoral de la pared rectal y predecir la relación del tumor con los márgenes circunferenciales. En el metaanálisis de Bipat [8] que incluye datos de 90 publicaciones se detectó una sensibilidad de la EER y de la RM para la detección de la invasión tumoral extramural del 90% y 82%, respectivamente. Sin embargo, la sensibilidad para la afectación ganglionar fue significativamente menor, 67% y 66%, respectivamente. Datos recientes han demostrado que la reconstrucción 3-D aumenta la precisión de EER en la evaluación de la profundidad de la invasión de la pared y submucosa rectal y puede ayudar en la selección de pacientes para la resección radical [9].

Desde que en 1985 se presentara la EER como método diagnóstico para la estadificación del cáncer de recto ha cobrado progresiva importancia, siendo hoy un método reconocido y ampliamente aceptado. Es un método seguro, rápido, realizado por el mismo cirujano colorrectal, sin embargo, es operador dependiente y requiere de una curva de aprendizaje. Se distinguen 5 capas concéntricas con distintas características ecogénicas, que en orden de cercanía al transductor son mucosa, muscular de la mucosa, submucosa, muscular propia y serosa. El examen aporta información del recto y el área adyacente por lo que es útil para la estadificación locorregional, anteponiéndose una letra “u” para la nomenclatura. La EER es la técnica de imagen mas precisa para evaluar el crecimiento del tumor en la pared rectal, sobre todo en tumores superficiales, siendo menos adecuada para la evaluación de la fascia mesorrectal y su plano de escisión (importante para anticipar los tumores con alto riesgo de recidiva local). La no detección de ganglios afectos por micrometástasis y la imposibilidad de realizar una valoración completa en los tumores estenosantes no franqueables por el transductor o situados en el tercio superior del recto se considera una limitación intrínseca de esta técnica [10].

La RM es una herramienta muy precisa para la estadificación local del cáncer del recto debido a su alta resolución espacial y de contraste para definir los planos de tejidos blandos. Tiene la ventaja de ser un estudio no invasivo, además de no exponer al paciente a radiación y no estar influenciada por la variabilidad del operador. Hasta el momento, es el mejor método para evaluar el compromiso de la fascia mesorrectal, además de informar del compromiso de la pared rectal y una adecuada evaluación de los ganglios linfáticos. Se ha valorado la capacidad de la RM para evaluar la respuesta temprana tras el tratamiento neoadyuvante [6] y predecir el estadio patológico tumoral, para la nomenclatura se antepone “rm” a la estadificación.

El estudio multicéntrico MERCURY comparó directamente la profundidad extramural de la invasión medida por RM y la histopatología en 295 de 311 pacientes [11]; la diferencia media entre la RM y la histopatología fue de 0,046mm, demostrándose que la RM es equivalente a una evaluación histopatológica de la extensión en profundidad del tumor. Los resultados de una revisión sistemática de todos los datos publicados hasta el momento confirma claramente el alto rendimiento de la RM para la predicción del margen de resección circunferencial en la cirugía del cáncer de recto [12], los datos agrupados de 7 estudios muestran una sensibilidad para esta que varía entre 60% y 88% y una especificidad entre 73% y 100%.

Protocolos complementarios (de difusión ponderada y dinámicos con contraste) se han evaluado para mejorar la concordancia de la RM, permitiendo la cuantificación de los procesos biológicos tumorales como la microcirculación, la permeabilidad vascular y la celularidad tumoral. El protocolo de difusión ha mejorado la sensibilidad al 91% y especificidad al 100% de la prueba [13], la detección de ganglios linfáticos metastásicos que asciende a un 93% de sensibilidad y un 81% de especificidad [14] y a predecir la respuesta tumoral postquimiorradioterapia con un 87% de concordancia para T y N [15]. El uso de partículas superparamagnéticas ultra-pequeñas de óxido de hierro como medio de contraste para la identificación de ganglios linfáticos comprometidos está en estudio con resultados que prometen ser el mejor método para la detección de compromiso ganglionar del cáncer, al poder detectar ganglios con micrometástasis.

Históricamente la principal utilidad de la tomografía computerizada (TC) ha sido la rápida adquisición de imágenes de tórax, abdomen y pelvis para la identificación de metástasis [10]. Es un método diagnóstico accesible y de menor costo que la RM. Sus desventajas son el uso de radiación ionizante, contraste intravenoso (potencialmente nefrotóxico), y su limitado rendimiento en evaluación de partes blandas. Con el desarrollo del TC multicorte ha aumentado la concordancia para evaluar tanto el T (86%) como el número de ganglios (84%).

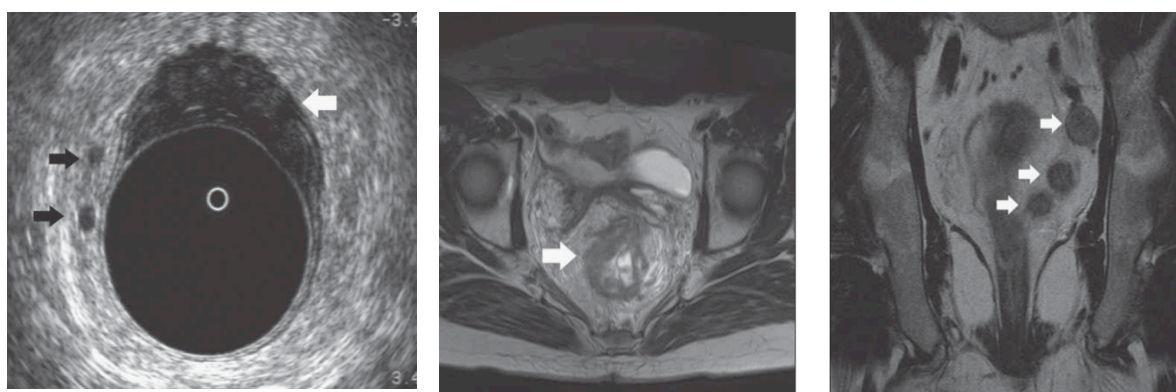


Figura 1.1. Estadificación rectal mediante EER y RNM

El papel de la PET en la estadificación del cáncer de recto ha sido poco estudiado, destacando 2 estudios [16,17] en los que la PET presenta una alta sensibilidad (100-96%) en la detección de la tumoración primaria (T) y de las metástasis a distancia (87-78%), siendo pobre en la detección de la afectación ganglionar (sensibilidad del 29%). Estudios que evalúan la utilidad de la PET/TC colonoscopia corroboran una mayor sensibilidad que la TC en la detección de la tumoración primaria, sin hallar diferencias en la estadificación ganglionar [18,19], cambiando la estrategia terapéutica hasta en el 9% de los casos debido a los hallazgos en la PET/TC y el pronóstico de la enfermedad en caso de afectación metastásica. Con la evidencia científica actual, no puede recomendarse de manera rutinaria la utilización de la PET o la PET/TC como herramienta habitual en el estudio de extensión del cáncer de recto.

El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico, es de gran utilidad para hacer una estimación de las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo y consecuentemente,

determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante. Este análisis debe ser minucioso, y registrar la histología y el grado de diferenciación tumoral, número de ganglios linfáticos extirpados y número de ganglios con metástasis, distancias y estado de los márgenes quirúrgicos (proximal, distal y radial) y grado de regresión tumoral en tumores que hayan recibido tratamiento neoadyuvante con quimiorradiación preoperatoria. En estos casos, se recomienda añadir el prefijo “y” al estadio pTNM (ypTNM) para diferenciarlos de aquellos que han sido sometidos directamente a resección quirúrgica sin ningún tipo de terapia neoadyuvante.

Por último, hay que recordar que la re-estadificación tras tratamiento quimio-radioterápico previo a la cirugía, plantea problemas de interpretación con cada una de las pruebas descritas debido a la fibrosis reparadora y al edema radioinducido de los tejidos tratados. Esta es la razón por la que la valoración de la respuesta a este segmento terapéutico (descenso de estadificación o *downstaging*) se reserve a la descripción de los hallazgos quirúrgicos y a la estadificación patológica definitiva.

1.2. ANATOMÍA QUIRÚRGICA DE LA PELVIS HUMANA.

1.2.1. EMBRIOLOGÍA.

El conocimiento de la anatomía embriológica del intestino anterior, medio y posterior es necesaria para poder realizar un análisis de las relaciones anatómicas maduras desde un punto de vista estructural y funcional.

Durante el primer mes de vida, el embrión se somete a una flexión anterior, denominada plicatura cefalocaudal. El ectodermo se queda en el polo convexo del embrión. El endodermo se acopla en la parte cóncava y forma el intestino anterior, medio y posterior, el saco vitelino y el alantoides fuera del embrión.

El techo endodérmico del saco vitelino da origen al tubo intestinal primitivo. La parte distal del intestino posterior termina en la cloaca. En ese punto, el ectodermo está en contacto con el endodermo, y conforma la unión de ambos la membrana cloacal [20].

A comienzos de la tercera semana del desarrollo, el tubo primitivo intestinal se divide en tres regiones: el intestino anterior colocado en el pliegue cefálico, el intestino medio que se abre ventralmente entre el anterior y el posterior y el intestino posterior en el pliegue caudal (Figura 1.2,A). El desarrollo progresa por los estadios de herniación fisiológica (B), retorno al abdomen (C) y fijación (D). Durante esta fase adquiere su longitud y se forman los vasos sanguíneos y linfáticos propios. En la sexta semana, el tabique urogenital emigra caudalmente (E) y separa los tractos intestinal y urogenital (F, G).

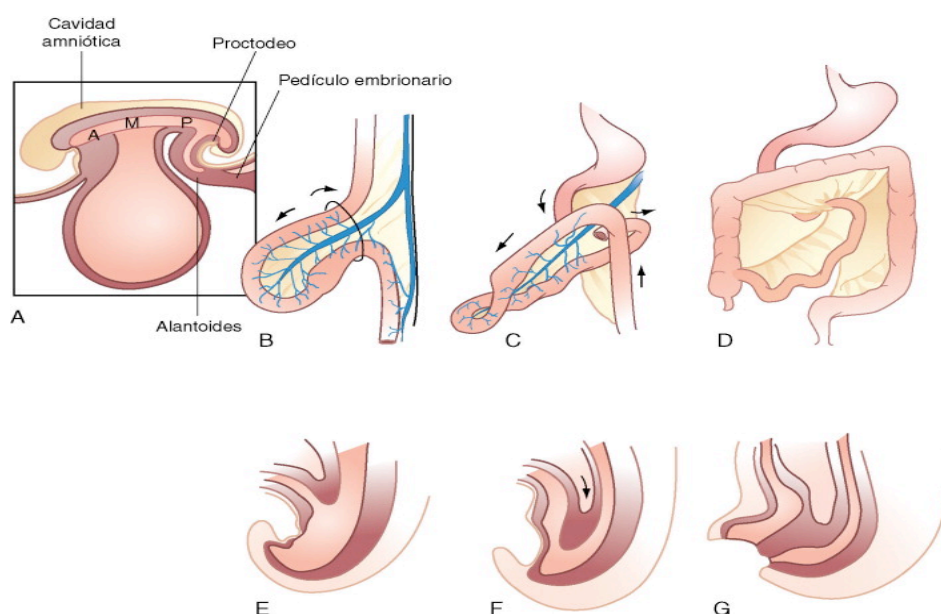


Figura 1.2. Tomado de Corman ML, Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven.

Las estructuras derivadas del intestino anterior terminan en la segunda porción del duodeno y dependen, para su irrigación, de la arteria celiaca. El intestino medio, que se extiende entre la ampolla duodenal y la porción distal del colon transversal, recibe la perfusión de la arteria mesentérica superior (AMS). El tercio distal del colon transversal, el colon descendente y el recto surgen en el pliegue del intestino posterior y son irrigados por la arteria mesentérica inferior (AMI). Las venas y los conductos linfáticos siguen de forma especular a las arterias y contienen las mismas divisiones embrionarias. Los tejidos derivados del endodermo se juntan en la línea pectínea con el proctodermo derivado del ectodermo o invaginación de la fosita anal [21].

El desarrollo distal del recto es complejo. La cloaca es una región especializada del recto primitivo distal, que se compone de tejidos endodérmicos y ectodérmicos. Esta región se incorpora a la zona de transición anal que rodea la línea pectínea (dentada) del adulto. La cloaca se continúa con el intestino posterior, pero aproximadamente hacia la sexta semana empieza a dividirse y diferenciarse en los elementos anterior (urogenital) y posterior (anal y esfinteriano). Al mismo tiempo, los tractos urogenital y gastrointestinal quedan separados por la migración caudal del tabique urogenital. El esfínter anal externo se forma en la décima semana de desarrollo a partir de la cloaca posterior, cuando finaliza el descenso del tabique urogenital. El esfínter anal interno aparece en la duodécima semana a partir de las capas ensanchadas de músculo circular del recto. Por tanto la parte mas baja del recto tiene un doble origen: la parte craneal, origen endodérmico, que recibe irrigación de la arteria mesentérica inferior y la mas caudal, origen ectodérmico, de la arteria iliaca interna (hipogástrica) [22].

El conocimiento del desarrollo embrionario del tracto intestinal aporta una base extraordinaria para entender la vascularización anatómica. El intestino anterior es irrigado por la arteria celíaca; el intestino medio, por la AMS, y el intestino posterior, por la AMI (figura 1.3 y 1.4). La redundancia anatómica confiere ventajas para la supervivencia y este rasgo, en el caso del tracto intestinal, viene dado por la amplia comunicación entre las grandes arterias y las ramas colaterales.

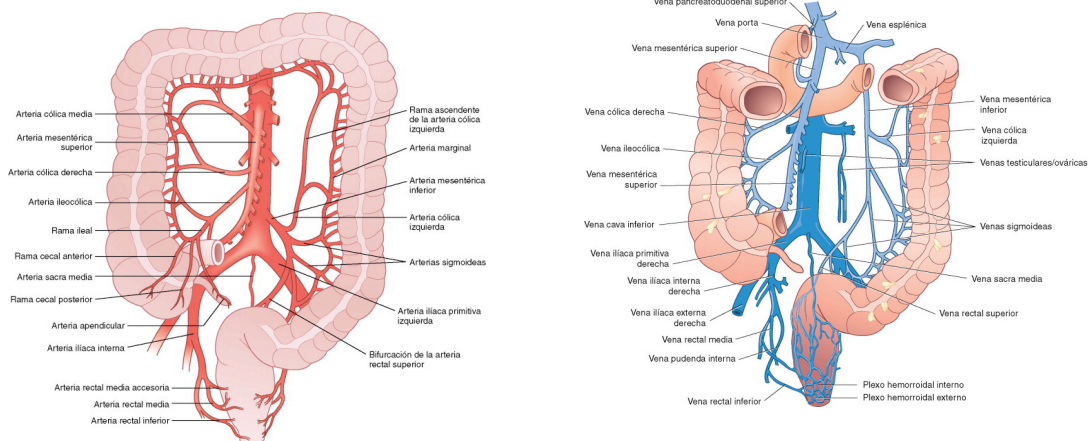


Figura 1.3. y 1.4. Tomado de Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St Louis, 1999, p 23.

El recto recibe el drenaje vascular de la arteria mesentérica inferior, que surge de la aorta a nivel de la tercera vértebra lumbar y emite las siguientes ramas: la arteria cólica

izquierda (colon izquierdo), ramas sigmoideas (colon sigmoide) y arteria rectal superior que llega al recto. Del mismo modo, el drenaje venoso del intestino posterior, y por lo tanto del recto, es la vena mesentérica inferior que se forma de la confluencia de las ramas venosas de los troncos arteriales.

El término meso, procedente del término griego mesos, significa intermedio o secundario. En anatomía, el prefijo meso se emplea para denominar a dos capas de peritoneo que suspenden un órgano. El concepto de mesorrecto no aparece en la terminología anatómica hasta 1989, el primero en emplearlo fue Maunsell, Heald lo popularizó. El mesorrecto deriva del mesenterio dorsal, es el mesenterio visceral que rodea el recto y está cubierto por una capa de fascia visceral proporcionando un plano de seguridad. Este tejido mesentérico tiene gran vascularización linfática que rodea al recto y que, como él, deriva del intestino posterior. Alrededor de ambas estructuras se encuentra un plano avascular que es atravesado exclusivamente por los pequeños vasos rectales medios y algunas otras estructuras vasculares menores en su porción más inferior a la altura del punto en el que el esfínter interno (visceral) se inserta entre los músculos elevadores hasta alcanzar el esfínter externo (somático). Esta distribución hace quirúrgicamente posible la escisión completa del mesorrecto intacto permitiendo dejar una porción de tubo rectal distal no traumatizado que facilita la práctica de una sutura anastomótica ultrabaja hasta unos 3-5cm del margen anal.

Los músculos del suelo de la pelvis, al igual que los músculos del esfínter anal, provienen de la cloaca primitiva.

La fascia de Denonvillier's embriológicamente representa la fusión de dos capas de la cavidad celómica, constituyendo el cierre distal de la cavidad que separa el intestino de la cresta de Wolff, ya que inicialmente se extiende al periné primitivo [22]. Se identifica mas fácilmente en el hombre donde claramente constituye la superficie anterior del mesorrecto. Durante la disección profunda pélvica en la escisión mesorrectal total, se pueden observar ocasionalmente restos de esta cavidad celómica primitiva rodeando el área anorrectal.

1.2.2. ANATOMÍA.

El recto se extiende desde la unión rectosigmoidea hasta el anillo anorrectal, presenta una longitud aproximada de 12 a 15cm, aunque existe cierta controversia a la hora de definir la extensión proximal y distal del recto. Es importante establecer la distancia entre el tumor y el margen anal ya que el manejo terapéutico puede variar en función de la región en que asiente el componente dominante del tumor, podemos subdividir los tumores rectales en bajos (desde el margen anal hasta 5cm por encima), medios (desde 6 a 10cm) y altos (desde 11cm del margen a 15cm).

El recto carece de apéndices epiploicos. Ocupa la concavidad del sacro en la pelvis verdadera y su cara posterior es casi completamente extraperitoneal, por cuanto se adhiere a los tejidos blandos presacros y queda, pues, fuera de la cavidad peritoneal. La cara anterior del tercio proximal del recto está cubierta por peritoneo visceral. La reflexión peritoneal se localiza a 7-9 cm del margen anal de los hombres y a 5-7,5 cm del de las mujeres. Este espacio peritonealizado anterior se conoce como fondo de saco pélvico o de Douglas.

El recto posee tres involuciones, pliegues transversos o curvas conocidas como válvulas de Houston. La válvula media se pliega hacia la izquierda, y las válvulas proximal y distal, hacia la derecha. Tras la movilización quirúrgica plena del recto, maniobra con la que el recto se estira aproximadamente 5cm, los pliegues desaparecen; este proceso facilita mucho al cirujano la creación de una anastomosis en la profundidad de la pelvis.

La cara posterior del recto está revestida por un mesorrecto grueso e íntimamente adherido que constituye un espacio anatómico y barrera natural de tejido adiposo que contiene estructuras linfovasculares y nerviosas. Una capa fina de fascia de revestimiento (fascia propia) cubre el mesorrecto y constituye una capa propia de la fascia presacra, sobre la que se fija. La movilización del recto durante la proctectomía por un cáncer rectal entraña la creación de un espacio virtual entre las fascias presacra y propia. La extirpación mesorrectal total representa una maniobra oncológica bien definida, que se sirve de los planos tisulares que revisten el recto para proceder a una disección rectal y mesorrectal

relativamente incruenta. Los vasos linfáticos están contenidos dentro del mesorrecto y la extirpación mesorrectal total sigue el principio básico de la cirugía oncológica, que consiste en extraer el tumor junto con su red sanguínea y linfática [23].

La fascia endopélvica es una gruesa capa de peritoneo parietal que reviste las paredes y el suelo de la pelvis. La porción que se adapta íntimamente al periostio de la cara anterior del sacro es la fascia presacra. La fascia propia del recto es una fina condensación de la fascia endopélvica, que crea una envoltura alrededor del mesorrecto y se continúa distalmente para contribuir a los pedículos rectales laterales. Estos pedículos o «aletas» rectales laterales representan, en realidad, estructuras anterolaterales, que contienen la arteria rectal media. Los pedículos se encuentran muy cerca de nervios vegetativos mixtos (que contienen ramos simpáticos y parasimpáticos) y su división, en la vecindad de la pared lateral de la pelvis, puede dañar estos nervios y causar impotencia y disfunción vesical.

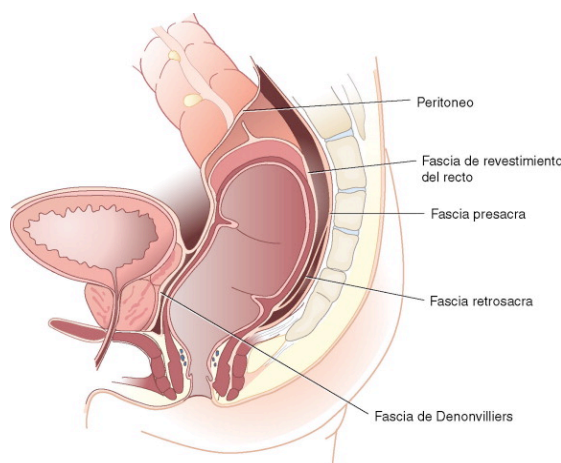


Figura 1.7. Fascia endopélvica. (Tomado de Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: *Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus*, ed 2, St Louis, 1999, Quality Medical Publishing, p 10.)

La fascia rectosacra o de Waldeyer es una gruesa condensación de la fascia endopélvica, que comunica la fascia presacra con la fascia propia a la altura de S4 y se extiende hasta el anillo anorrectal (formando el anillo rectosacro). La fascia de Waldeyer supone una importante referencia quirúrgica y su división durante la disección por la vía abdominal facilita la entrada en la pelvis profunda retrorrectal [24]. La disección entre las fascias propia y presacra se atiene a los principios de la oncología quirúrgica y minimiza el riesgo de daño vascular o neural. La interrupción de la fascia presacra puede ocasionar

una lesión del plexo venoso lumbosacro, que da lugar a una intensa hemorragia. La interrupción de la fascia durante la cirugía del cáncer de recto aumenta significativamente la incidencia de recidivas pélvicas posteriores del cáncer si no se extirpa el mesocolon en ese momento.

El suelo o diafragma de la pelvis consta de los músculos pubococcígeo, iliococcígeo y puborrectal, un grupo que forma, en conjunto, el elevador del ano. El diafragma pélvico reside entre el sacro, la fascia obturatriz, las espinas ciáticas y el pubis, forma un suelo fuerte que sustenta los órganos de la pelvis y regula, junto con el esfínter externo del ano, la defecación.

La arteria mesentérica inferior termina en la arteria rectal superior (hemorroidal superior), que viaja detrás del recto, en el mesorrecto, se ramifica y vuelve a entrar en la submucosa rectal. Aquí, sus capilares forman un plexo submucoso en la zona distal del recto a la altura de las columnas anales. El conducto anal también recibe perfusión arterial de las arterias rectal (hemorroidal) media y rectal (hemorroidal) inferior. La arteria rectal media es una rama de la arteria ilíaca interna, de tamaño variable, que entra en el recto por la cara anterolateral, discurriendo a lo largo y ligeramente por delante de los pedículos rectales laterales. La arteria rectal inferior es una rama de la arteria pudenda, que, a su vez, representa una división más distal de la arteria ilíaca interna. Desde el conducto obturador, atraviesa la fascia obturatriz, la fosa isquiorrectal y el esfínter externo del ano hasta llegar al conducto anal. Este vaso se encuentra durante la disección perineal de una resección abdominoperineal.

El drenaje venoso del recto forma una imagen especular con la perfusión arterial. La mayor parte del recto drena a la vena mesentérica inferior a través de la vena hemorroidal superior, que confluye en la vena esplénica del sistema portal. El conducto anal es drenado por las venas rectales media e inferior, que se dirigen a la vena ilíaca interna y luego a la vena cava inferior. El drenaje venoso bidireccional del conducto anal explica las diferencias en los patrones metastásicos de los tumores surgidos en esta región.

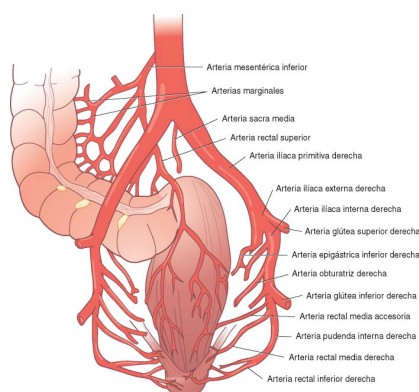


Figura 1.8. Irrigación arterial del recto.(Tomado Gordon PH, Nivatvongs S [eds]: Principles and practice of surgery for the colon, rectum and anus, ed 2, St Louis, 1999, p 24.)

La pared del intestino grueso está nutrida por una abundante red de capilares linfáticos que drenan hacia conductos extramurales, paralelos a la conducción arterial. Los linfáticos del colon y de los dos tercios proximales del recto acaban drenando en la cadena ganglionar paraaórtica, que vacía en la cisterna del quilo.

El drenaje linfático del recto se realiza mayoritariamente a través de los ganglios que acompañan a las venas hemorroidales superiores y su transición a la vena mesentérica inferior. Los linfáticos que drenan la porción distal del recto y del conducto anal pueden drenar hacia los ganglios paraaórticos o lateralmente, a través de los ganglios de los vasos perirrectales, al sistema ilíaco interno y hacia la región ganglionar inguinal superficial.

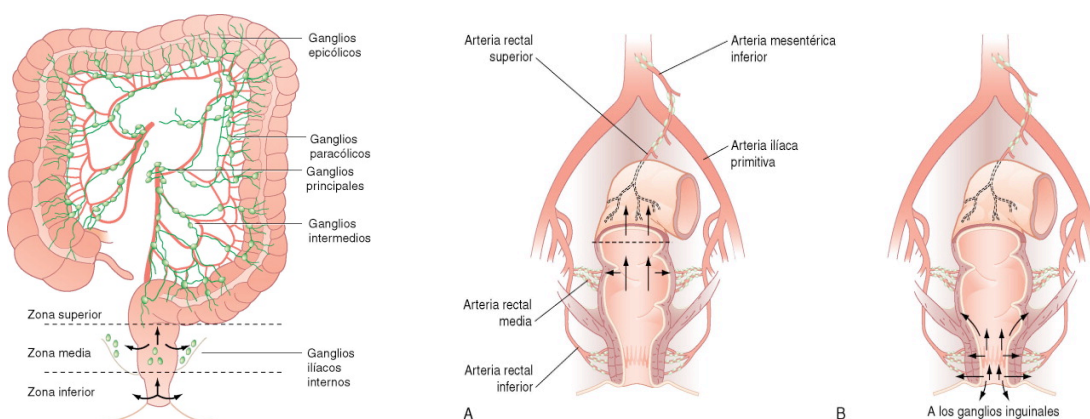


Figura 1.9 y 1.10. Drenaje linfático del colon, del recto (A) y del canal anal (B). (Tomado de Corman ML [ed]: Colon and rectal surgery, ed 4, Philadelphia, 1998, Lippincott-Raven, p21.)

Los ganglios perirrectales situados por encima del pliegue medio del recto drenan exclusivamente a través de los ejes vasculares de las hemorroidales superiores. Por debajo

de este nivel algunos linfáticos pasan al pedículo rectal lateral, y están asociados a los de la hemorroidal media, fosa obturatriz, ganglios de la hipogástrica (íliaca interna) e iliaca común. Además existe abundante plexo linfático en el septo rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia de Denonvillier's en el varón. Todos los tejidos extraperitoneales, y en concreto el mesorrecto, tienen drenaje linfático propio.

El colon izquierdo y el recto reciben la inervación simpática de los nervios espláncnicos lumbares preganglionares de L1 a L3. Estos hacen sinapsis en el plexo preaórtico, situado encima de la bifurcación aórtica, y los elementos posganglionares siguen a las ramas de la AMI y de la arteria rectal superior hasta llegar al colon izquierdo, sigma y recto. La parte inferior del recto, el suelo de la pelvis y el conducto anal reciben ramos simpáticos posganglionares del plexo pélvico. El plexo pélvico se adhiere a las paredes laterales de la pelvis y se encuentra al lado de los pedículos laterales. Recibe ramos simpáticos del plexo presacro, que se condensan en el promontorio sacro y en los nervios hipogástricos izquierdo y derecho. Estos nervios simpáticos, que descienden hasta la pelvis dorsal a la arteria rectal superior, son los responsables de la liberación del semen a la zona posterior de la uretra prostática.

Los nervios parasimpáticos pélvicos o nervios eréctiles nacen de S2 a S4. Los nervios parasimpáticos preganglionares se unen con los simpáticos posganglionares después de que estos últimos emerjan de los orificios sacros. Estas fibras nerviosas, vehiculadas por el plexo pélvico, rodean e inervan la próstata, uretra, vesículas seminales, vejiga urinaria y músculos del suelo de la pelvis. La disección rectal puede interrumpir el plexo pélvico y sus ramos, determinando una vejiga neurógena y disfunción sexual.

1.2.3. HISTORIA NATURAL DEL CÁNCER DE RECTO.

El primer paso para la aparición de un cáncer de recto es, en la mayoría de los casos, la existencia de un pólipo. La malignización de dicho pólipo sigue unos pasos bien definidos que comienzan con una alteración mínima de las células (displasia leve) que puede progresar a modificaciones más importantes (displasia moderada y severa), para pasar a carcinoma in situ (las células alteradas están situadas en la parte más superficial de

la mucosa) y posteriormente invadir la pared del colon o del recto (carcinoma invasivo). Este proceso es lento y puede durar entre 10 y 15 años.

La extensión local del tumor se produce, principalmente, porque crece en profundidad invadiendo todas las capas que forman la pared del recto, es decir, crece desde la mucosa hasta la serosa pasando por la capas submucosa y muscular. Una vez que el tumor traspasa toda la pared puede invadir cualquier órgano contenido en la pelvis (la próstata o la vagina dependiendo del sexo, el hueso sacro y la grasa que le rodea).

Históricamente, se han propuesto dos modelos para explicar la diseminación ganglionar del cáncer de recto. El primer modelo, definido por Halsted, es un modelo de diseminación por etapas, donde las metástasis ganglionar temporal y espacialmente precede a la propagación a distancia, por lo que los ganglios son considerados como "barreras" temporales a partir de las que puede producirse la extensión en la cadena linfática y/o en la circulación sistémica [25]. En consecuencia, los esfuerzos deberían dirigirse a la eliminación del mayor número de ganglios para evitar una mayor propagación del tumor y un beneficio de supervivencia. El modelo de propagación paralelo propuesto por Fisher considera que la metástasis a distancia ocurre en un momento muy temprano en la historia natural de la enfermedad [26]. En este modelo, la metástasis de los ganglios linfáticos se considera como un marcador del comportamiento biológico y potencial maligno de la enfermedad y los esfuerzos para eliminar los ganglios afectos no tendrían un impacto en la supervivencia. Varios estudios han demostrado que la presencia de ganglios afectos en la raíz del mesenterio se asocia con un riesgo significativamente mayor de propagación sistémica y la extirpación quirúrgica de estos ganglios afectaría poco a la supervivencia del paciente.

Tomados en conjunto, estos datos sugieren que la extensión linfática en el cáncer de recto es un fenómeno estocástico en lugar de un fenómeno paso a paso y puede ocurrir de forma temprana durante la progresión tumoral. La positividad tumoral ganglionar refleja la relación tumor-huésped y por lo tanto el comportamiento biológico de la enfermedad.

La porción principal del drenaje linfático del recto pasa a lo largo del tronco arterial hemorroidal superior hacia la arteria mesentérica inferior a través de los ganglios perirrectales. Por debajo del pliegue medio (≈ 7 cm a 8 cm por encima del borde anal), algunos vasos linfáticos pasan al pedículo lateral del recto. Estos vasos linfáticos drenan a los ganglios que se encuentran a lo largo de la arteria hemorroidal media, fosa obturatriz,

hipogástrica y arterias ilíacas comunes. El riesgo de estar afectados aumenta con el estadio del tumor, la presencia de ganglios positivos mesorrectales, la infiltración de la fascia del mesorrecto y la localización baja del tumor. Otra extensa red de linfáticos implicada se localiza en la contigüidad con el tabique rectovaginal en la mujer y a lo largo de la fascia Denonvillier's en el hombre.

Las células tumorales pueden pasar al torrente circulatorio y a través de la sangre llegar a otros órganos (mas frecuentemente al hígado, y desde ahí, puede diseminarse al pulmón, hueso y cerebro), este proceso depende de la penetración del tumor, de la afectación de ganglios y de la propia biología tumoral. También mediante un fenómeno de depósito en la superficie de otros órganos abdominales o pélvicos (intestino delgado, ovario) puede dar lugar a una diseminación peritoneal.

A pesar de que la enfermedad metastásica a distancia se atribuye como la causa más frecuente de muerte en pacientes con cáncer de recto, la influencia potencial del fracaso locorregional como evento previo es la base del tratamiento.

1.3. TRATAMIENTO NEOADYUVANTE DEL CANCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO.

El término cáncer de recto localmente avanzado es comúnmente utilizado para categorizar al subgrupo clínico de tumores de recto que penetran a través de la pared rectal y/o que presenta afectación de los ganglios linfáticos pélvicos [27].

En los últimos 20 años, nuevas estrategias en el tratamiento del cáncer de recto se han introducido para conseguir un mayor control oncológico local y a distancia, minimizando la morbilidad y la mortalidad.

La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento, y la introducción de escisión total del mesorrecto (TME), procedimiento estándar en la actualidad, ha revolucionado los resultados oncológicos en los tumores resecables, consiguiendo tasas de recidiva local significativamente más bajas [28].

El tratamiento multidisciplinar ha reducido las recidivas locales de tumores de recto localmente avanzados de un 40 a menos de un 10%, con un aumento de la supervivencia global de 50% a 75% en los últimos 40 años [29]

1.3.1. TRATAMIENTO POSTOPERATORIO.

Durante las últimas tres décadas, el tratamiento postoperatorio con radioterapia +/- quimioterapia se ha utilizado ampliamente en un intento de mejorar los resultados. La mejoría significativa tanto en control local como en la supervivencia en comparación con la cirugía +/- radioterapia, hizo que en 1990 la Conferencia de Consenso del Instituto Nacional del Cáncer (EEUU) recomendara que para los pacientes con cáncer de recto, estadios TNM II y III, fuera el tratamiento estándar [30].

Desde la realización del ensayo clínico de Sauer en 2004 [31] que comparó quimiorradiación preoperatoria frente a postoperatoria, hallándose una menor toxicidad aguda y crónica con mejoras en el control local a favor de la neoadyuvancia, el tratamiento quimiorradioterápico postoperatorio se ha visto reemplazado. El estudio fase III CAO/ARO/AIO-94 [32] también recoge resultados en esta línea, aleatorizó a 823 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a recibir el mismo esquema de quimioterapia y radioterapia antes o después de la cirugía; radioterapia a dosis de 50.4Gy administradas en 28 fracciones, diarias, sobre la región pélvica concomitante con 5- fluorouracilo (5-FU) a dosis de $1000\text{mg/m}^2/\text{día}$ durante 5 días la 1o y 5o semana de la RT. Todos los pacientes se sometieron a cirugía y quimioterapia adyuvante esquema 5-FU a dosis de 500mg/m^2 durante 5 días cada 4 semanas por 4 ciclos. Con un seguimiento de 46 meses, el tratamiento preoperatorio en comparación con el postoperatorio, se asoció con tasas de recaída local (6 vs 13%) significativamente menores, siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) (68 vs 65%) y supervivencia global (SG) (76 vs 74%) similares.

1.3.2. EVIDENCIA PARA EL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE.

Se han realizado varios estudios aleatorizados para comparar la radioterapia preoperatoria y cirugía frente a cirugía sola. Estos estudios mostraron una disminución en

la tasa de recidiva local, aunque sólo el estudio sueco [33] demostró una ventaja en la supervivencia global utilizando radioterapia de curso corto preoperatoria (25Gy, 5 sesiones de 5 Gy) vs cirugía sola.

El posterior metaanálisis de Cammà [34], ya en el reciente siglo, concluyó también que la radioterapia preoperatoria seguida de cirugía mejoraba significativamente el control local y la supervivencia global en comparación con la cirugía sola. Por otra parte, los datos recientes derivados de la 12 años de seguimiento del estudio TME [35], multicéntrico, aleatorizado y controlado, que asignó al azar a los pacientes con enfermedad clínicamente resecable (T1-3) a la cirugía radical con escisión mesorrectal total (TME) sola o con un régimen de radiación preoperatoria de curso corto aplicada inmediatamente antes de la cirugía con TME, mostró que los pacientes con cáncer en estadio TNM III con un margen de resección circunferencial negativo, la supervivencia a 10 años fue del 50% en el grupo de radioterapia preoperatoria vs 40% en el grupo de cirugía sola en el brazo control ($P=0,032$).

También se ha investigado la utilidad de añadir quimioterapia concomitante a la radiación en el entorno neoadyuvante [36]. Dos grandes estudios aleatorizados fase III [37, 38] han probado la quimiorradioterapia preoperatoria y quimioterapia basada en 5-FU versus radioterapia. Ambos estudios mostraron que la quimiorradioterapia preoperatoria tenía mejores resultados por sus beneficios en la conservación quirúrgica y el cumplimiento del tratamiento, además se observó una reducción significativa de la tasa de recidiva local aunque no se tradujo en una mejora de la supervivencia libre de enfermedad y global.

Resultados similares derivados del estudio aleatorizado EORTC 22921 [39] analiza el beneficio de la quimiorradioterapia concurrente neoadyuvante (5-FU- leucovorín durante 5 días la semana 1 y 5 de la radioterapia) versus la radioterapia (45 Gy administrados durante 5 semanas) y la contribución de la quimioterapia (cuatro ciclos de 5-FU-leucovorín en bolo). En comparación con la radioterapia sola, los pacientes que recibieron radioquimioterapia obtuvieron una mayor tasa de respuestas completas patológicas (5 vs 14%) y mayor T-N downstaging, con menos casos de afectación tumoral

linfoparavascular y/o perineural. La quimioterapia 5-FU junto con radioterapia, independientemente de si se administró antes o después de la cirugía, confirió un beneficio significativo en términos de control local, aunque sin efecto significativo sobre la supervivencia a 5 años (56% vs. 54%). Desafortunadamente, el tratamiento quimiorradioterápico combinado neoadyuvante mostró un aumento de la toxicidad en comparación con la radiación preoperatoria sola. Sin embargo, estos efectos secundarios fueron predecibles y manejables.

En 2009 todos estos resultados han sido avalados por el metaanálisis de la Cochrane [40] basado en los resultados de cuatro estudios publicados que comparan en la neoadyuvancia radioterapia sola frente a quimiorradioterapia en pacientes potencialmente resecables. Los resultados mostraron que el tratamiento combinado preoperatorio significativamente aumentó la tasa de respuesta patológica completa, aunque esto no se tradujo en una mayor tasa de preservación del esfínter, y disminuyó la recidiva local a 5 años (Odds Ratio (OR): 0.53 [0.39-0.72]. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en 5 años supervivencia libre de enfermedad y global.

1.3.3. RADIOTERAPIA CURSO CORTO vs LARGO.

Hay dos grandes enfoques para la radioterapia pélvica preoperatoria para el cáncer de recto resecable: la radiación de corta duración y la quimiorradioterapia de curso largo. Aunque las técnicas de radiación son similares, el fraccionamiento y momento de la cirugía difieren. En general, la radiación de corta duración ofrece 25 Gy (5 Gy en cinco fracciones) de radiación seguida de cirugía 1 semana después. En la quimiorradioterapia de curso largo se administra 50,4 Gy (1,8 Gy en 28 fracciones) de radiación simultáneamente con la quimioterapia, seguida de cirugía a las 4-8 semanas después. Estos enfoques han competido y evolucionado de manera paralela.

Dos ensayos emblemáticos apoyan el uso de la radiación preoperatoria de curso corto. El estudio sueco [41] asigna al azar a los pacientes con enfermedad cT1-3 a radiación de corta duración versus cirugía sola, revelando una mejora significativa en la supervivencia con radioterapia preoperatoria. Sin embargo, la alta tasa de recurrencia local en el brazo preoperatoria (46%) impulsó al grupo holandés [42] a utilizar el mismo diseño

pero realizando la escisión total del mesorrecto (TME), tanto los resultados iniciales como a largo plazo revelaron una mejora significativa en el control local con radioterapia preoperatoria, aunque no se observaron diferencias en la supervivencia global.

Tres años más tarde, se informaron de los resultados del ensayo alemán de Sauer [31] sobre cáncer rectal, el cual confirmaba mejoras significativas en el control local, la toxicidad aguda a largo plazo, y la preservación del esfínter con quimiorradioterapia preoperatoria. Sin embargo, no hubo diferencia en la supervivencia global. Este ensayo cambió el estándar de cuidado para los pacientes con cT3-4 y / o enfermedad con ganglios positivos a la quimiorradioterapia preoperatoria curso largo.

La controversia posterior fue determinar que enfoque respecto a la radioterapia (curso corto vs largo) era el más correcto). El primer ensayo aleatorizado que compara estos dos enfoques en los pacientes con enfermedad resecable cT3 fue realizado por Bujko et al. [43] en este la TME sólo se realizó para los tumores distales, la quimioterapia postoperatoria era opcional, y no había ninguna opinión de la radiación. Aunque el brazo con quimiorradioterapia de curso largo tuvo una menor incidencia de márgenes radiales positivos (4% vs 13%; $P = 0,017$), no hubo diferencias significativas en la recidiva local ni en la supervivencia de 4 años.

Los defensores de la radiación de corta duración han citado como ventaja el menor costo e inconveniente para el paciente. Los partidarios de quimiorradioterapia de curso largo han enfatizado en la menor morbilidad quirúrgica, mayor preservación del esfínter y la capacidad de combinar de manera segura la radiación con la quimioterapia sistémica.

El grupo de Trans-Tasman Radiation Oncology Group (TROG) [44] presentó en 2012 los resultados de su estudio multicéntrico aleatorizado; pacientes diagnosticados por imagen de adenocarcinoma cT3 situado en los dos tercios inferiores del recto fueron asignados al azar en dos brazos: radiación de curso corto versus quimiorradioterapia de curso largo. Los pacientes de ambos brazos recibieron 6 meses de quimioterapia adyuvante postoperatoria. Los pacientes que recibieron quimiorradioterapia de curso largo tuvieron una tasa menor de un 3% acumulada de recidiva local a los 3 años (4,4% vs 7,5%) y una tasa acumulada de recurrencia local menor a los 5 años (5.7% v 7.5 %), no presentando

estas diferencias significación estadística. Del mismo modo, no hubo diferencias significativas en la supervivencia global, o la toxicidad tardía por radiación. Las principales críticas que ha recibido el estudio ha sido el número relativamente pequeño de pacientes (n=326) que fueron asignados al azar y el corto de seguimiento.

En la actualidad otros ensayos aleatorizados se encuentran en marcha para aumentar el intervalo entre la radioterapia de curso corto y la cirugía o el empleo de quimioterapia sistémica de manera segura durante el tratamiento de curso corto.

1.3.4. ESTRATEGIA DE ESPERAR Y VER.

Recientemente, incluso aunque la cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento, la preservación rectal después de respuesta clínica completa al tratamiento neoadyuvante se está convirtiendo en un tema de interés. De hecho, hasta un 20% de los pacientes que se someten a tratamiento quimiorradioterápico neoadyuvante por un cáncer de recto localmente avanzado pueden obtener una respuesta patológica completa [45].

Está ampliamente probado que los pacientes con cáncer de recto y respuesta patológica completa tras el tratamiento con quimiorradioterapia preoperatoria tienen una tasa menor de recidiva local y mayor de supervivencia en comparación con aquellos con tumor residual [46]. Varios estudios han investigado la posibilidad de una “política de esperar y ver” (omisión de la cirugía con el seguimiento) , mostrando buenos resultados a largo plazo en los pacientes que presentaban respuesta patológica completa [47]. Sin embargo, la precisión en la medida de la tasa de regresión y la respuesta histopatológica sigue siendo poco satisfactoria. La RMN de difusión ponderada parece predecir más sensiblemente la realización de una respuesta patológica completa, mientras que el papel de la PET/TAC está en investigación, aunque la combinación de ambas pruebas podría ser el método más exacto para hacerlo. Calvo y cols. [48,49] han cuantificado el valor del PET/TAC para evaluar la respuesta tumoral (TRG) y el pronóstico a largo plazo, describe como el valor del SUV máximo se correlaciona con la probabilidad de recurrencia y supervivencia (SUV% <65% (HR=5.95, p=0.02) , además de la asociación entre la infección por citomegalovirus (HCMV) y virus de Epstein-Barr (VEB) con diferencias en los parámetros metabólicos en el PET-TAC

1.4. CIRUGÍA DEL CÁNCER DE RECTO POSTNEOADYUVANCIA.

1.4.1. FUNDAMENTOS Y DESARROLLO HISTÓRICO.

La cirugía colorrectal como especialidad se ha desarrollado en paralelo al desarrollo de la cirugía general. Aunque el cáncer de recto ha sido una patología reconocida durante milenios hasta el siglo XVIII se consideró incurable. La aparición de innovaciones en la anestesia, asepsia y transfusiones permitieron una resección rectal más radical y agresiva.

En 1706 el anatomista italiano Giovanni Morgagni propuso por primera vez la resección del recto para el tratamiento del cáncer de recto, pero no fue hasta 1739 cuando Jean Faget, en Francia, realizó el primer intento de resección rectal. Hasta casi 100 años después, en 1826, no se realizó la primera escisión del recto de manera exitosa por Jacques Lisfranc [50]; su técnica era bastante primitiva, sin anestesia ni hemostasia, los pacientes, con tumores palpables, pujaban para que se diera la eversión del recto y así diseccionar por debajo de la reflexión peritoneal y amputar algunos centímetros. Los resultados fueron pobres ya que los pacientes fallecían tras la cirugía por sepsis y hemorragias [51].

La introducción de la anestesia y la asepsia llevó a diferentes operaciones que no habían sido previamente posibles. Theodor Billroth extirpó 45 rectos de 1860 a 1872 de una manera similar a Lisfranc. En 1874, Kocher realizaba una sacrectomía para la resección del recto y posterior anastomosis del colon con el ano y Paul Kraske desarrolló su propia técnica realizando vía perineal una incisión desde el centro del sacro al ano, el lado izquierdo del coxis y el sacro eran desarticulados y a continuación se liberaba el recto, después realizaba una colostomía [52].

La segunda mitad del siglo XIX fue testigo de una explosión de nuevas técnicas quirúrgicas para extirpar el carcinoma de recto. Carl Gussenbauer realizó la primera resección abdominal de un tumor rectal distal con cierre intraperitoneal en 1879. Arthur Trehern Norton restauró la continuidad intestinal después de la resección de un tumor rectal y Vincent Czerny en 1884 ejecutó por primera vez la resección combinada

abdomino-perineal. A finales del siglo XIX, los primeros estudios analizando los resultados de los cirujanos más destacados en la escisión del recto informaron de una mortalidad operatoria del 20,9% y una tasa de recurrencia del 80% [53].

William Ernest Miles, entre 1899 y 1906, llevó a cabo el examen post mortem de los 54 pacientes que tuvieron recurrencias locales tempranas de las 57 resecciones perineales que realizó, razonando que la propagación se produjo sobre todo a través de todos los vasos linfáticos perirrectales en todas las direcciones (" concepto cilíndrico ") y que estos fueron los responsables para el desarrollo de la enfermedad local recurrente.

En 1908, Miles publicó el preámbulo de la base de la cirugía moderna del cáncer de recto [54], estableció los fundamentos para su tratamiento curativo mediante la combinación de los conocimientos de la anatomía rectal y pélvica y el comportamiento biológico con mejores opciones quirúrgicas y de anestesia. La contribución de Miles comprendía la resección quirúrgica radical para la eliminación de todos los ganglios linfáticos primarios en bloque a través de un abordaje abdominal y perineal combinado. Ideó un procedimiento para extraer el recto y la " zona ascendente de propagación " siguiendo cinco principios: la creación de una colostomía en la pared abdominal, la resección del recto , el sigma y la irrigación sanguínea de ambos, la resección del mesorrecto, la eliminación de los ganglios linfáticos más allá de la bifurcación de la arteria iliaca común, y una resección amplia perineal con la eliminación del músculo elevador del ano. Miles acuñó el procedimiento como "resección abdominoperineal radical", siendo la técnica estándar durante varias décadas del siglo XX.

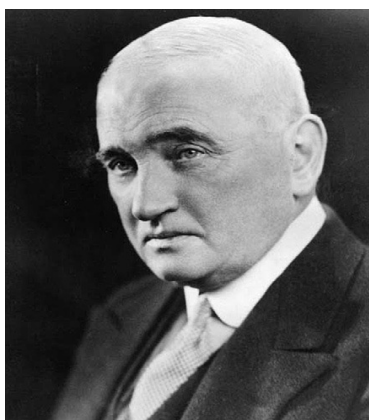


Figura 1.11. William Ernest Miles.

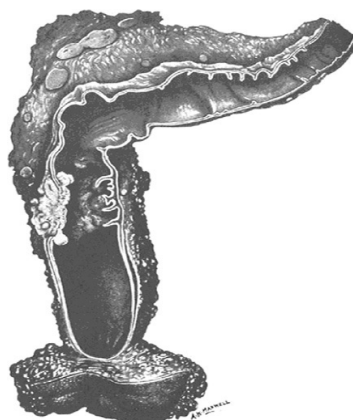


Figura 1.12. Espécimen tras la resección abdominoperineal de Miles.

En 1923 reportó sus resultados con una tasa de recurrencia local del 29,5%. Después de la Segunda Guerra Mundial, con el advenimiento de la transfusión de sangre y una mejor anestesia, Miles redujo la tasa de mortalidad del 36% al 9%.

Cuthbert Dukes (clasificación de Dukes de tumores colorrectales) demostró que Miles sobreestimó la propagación descendente y lateral para la recurrencia ya que observó que la mayoría de ganglios afectados eran próximos y paralelos al tumor primario, a no ser que el tumor estuviera en una situación avanzada y bloqueara el drenaje valvular linfático ascendente, considerando que la resección abdominoperineal radical podía haber sido evitada [55].

A principios del siglo XX se realizaron las primeras cirugías de preservación del esfínter. En 1923 Henri Hartmann llevó a cabo la resección anterior de tumores altos y construyó una colostomía terminal, dejando el recto distal en su lugar “como un apéndice frío”. Claude Dixon realizó la resección anterior de 426 tumores rectales (122 con afectación ganglionar) preservando el esfínter anal; los agrupó según la localización (16 a 20 cm, 11 a 15 cm y 6 a 10 cm de la línea dentada). No existieron diferencias entre los tres grupos en mortalidad y supervivencia a los 5 años, que fue de 2.6% y un 64% respectivamente. Presentado el estudio a la Asociación Americana de Cirugía en 1948, se produjo un cambio en el paradigma quirúrgico a favor de los procedimientos ahorradores o preservadores del esfínter anal, convirtiéndose la resección anterior en el estándar de tratamiento para los tumores de recto medio y superior [56]. Este enfoque no se aplicó para los cánceres del tercio inferior. En general se pensaba que una resección adecuada requería al menos un margen de tejido normal de 5cm, distal al borde inferior del tumor; análisis posteriores demostraron que márgenes distales de 2cm no comprometían el control local ni la supervivencia [57].

Marcos Ravitch un cirujano pediatra estadounidense, perfeccionó las grapadoras quirúrgicas traídas desde la Unión Soviética en 1958. En 1977, dada la importancia de la reparación mecánica del intestino aparecieron sistemas de grapado circulares que facilitaban la anastomosis rectal baja, reduciendo el riesgo de fuga anastomótica [58]. Alan Parques [59] abordó la restitución de la continuidad tras la resección del cáncer rectal,

presentó buenos resultados pero la preocupación por la sepsis pélvica y la dehiscencia de la anastomosis llevaron a la construcción de ileostomías, sin compromiso sobre los resultados oncológicos. La reparación de la continuidad intestinal se convirtió en la meta, ideándose dos métodos claves para ello: la bolsa en J (1986) y la coloplastia (2000) [56, 61].

La década de 1980 estuvo marcada por un interés renovado en los márgenes circunferenciales. Richard Heald desarrolló, en 1982, una técnica de resección basada en el desarrollo embriológico del intestino posterior y a la que denominó “escisión mesorrectal total” (TME, *Total Mesorectal Excision*). Extirpaba el tumor y el mesorrecto en bloque a nivel de los músculos elevadores, en el plano avascular entre el mesorrecto y los tejidos circundantes, incluyendo la fascia visceral pélvica con toda el área circunferencial perirrectal, bajo visión directa, obteniéndose una disminución de los márgenes laterales positivos. Los resultados obtenidos fueron muy favorables, la tasa de recidiva local, a 5 y 10 años, fue del 3 y el 4%, y la supervivencia libre de enfermedad del 80 y 78% para el mismo periodo [62,63].

Con estos resultados la escisión mesorrectal total relegó a la amputación abdominoperineal radical para sólo una minoría de pacientes (15%) y revolucionó la cirugía del cáncer de recto de nuestro tiempo.



Figura 1.13. Profesor RJ Heald.

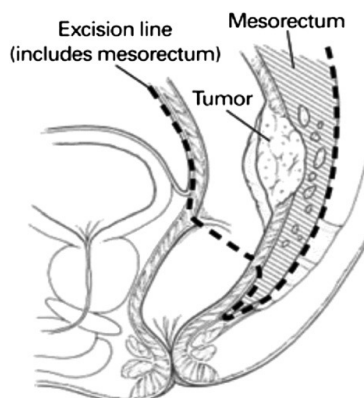


Figura 1.14. Escisión total mesorrectal.

1.4.2. ESCISIÓN MESORRECTAL TOTAL.

En 1986 los estudios histopatológicos de Quirke señalaron un aumento significativo de la tasa de recidiva local en los pacientes con afectación tumoral del margen radial (79%) respecto de los que no tenían dicha extensión (10%), indicando que el mesorrecto era un lugar anatómico de alto riesgo de recidiva post-resección del cáncer de recto [64]. En la técnica convencional no se separaba el mesorrecto de la pelvis por ello había un mayor riesgo de afectación de los márgenes laterales en la resección. El desarrollo por Heald de una técnica de resección siguiendo el conocimiento de los planos quirúrgicos definidos embriológicamente, reconociéndose el desarrollo de la línea media del intestino posterior y el mesorrecto como una sola unidad, confirmó la disminución significativa de los márgenes laterales afectos así como la pérdida de sangre preoperatoria y la morbilidad postoperatoria [65]. Desde entonces, la escisión total del mesorrecto (TME) ha cambiado drásticamente de manera favorable el control locorregional en la cirugía del cáncer de recto.

Varios ensayos han demostrado el beneficio de la TME combinada con radioterapia y quimioterapia preoperatoria. El estudio holandés comparó de forma prospectiva el tratamiento preoperatorio seguido de TME con TME sola para el cáncer recto. Aunque no existieron diferencias en la supervivencia global a dos años, las tasas de recidiva local fueron significativamente menores para TME y radiación 2,4% frente a un 8.2% para TME sola. El mismo grupo valoró las complicaciones y los efectos secundarios entre los dos tratamientos y no encontró ninguna diferencia con respecto a la mortalidad operatoria, morbilidad general, el sangrado y las fugas anastomóticas [66, 67, 68].

La presencia de infiltración tumoral del margen circunferencial es más frecuente cuando se realiza una amputación abdominoperineal que cuando se lleva a cabo una resección anterior, siendo esta diferencia todavía más marcada en los casos de tumores localizados en el tercio distal del recto, lo que podría explicarse por la dificultad que supone la disección del mesorrecto a ese nivel [69]. La eficacia de la escisión mesorrectal total está estrechamente relacionada con la curva de aprendizaje de cada cirujano. El cirujano representa uno de los principales factores pronósticos [70].

En el Consenso Europeo para el manejo multidisciplinar del cáncer de recto EURECA-CC2 2009 [27], se acordó que la resección anterior con escisión mesorrectal total era un procedimiento radical que puede realizarse en el cáncer de recto distal, ya que este rara vez crece distalmente a más de unos pocos milimétricos del margen macroscópico, lo que indica que un margen de 1cm distal probablemente será suficiente para la curación local en términos de propagación intramural.

En pacientes con tumores en el tercio medio o distal del recto se pueden encontrar en el mesorrecto ganglios linfáticos u otros depósitos tumorales hasta 4 cm distalmente desde el tumor. La escisión completa del mesorrecto distalmente está siempre indicada en los tumores con esta localización [27, 71].

La disección ganglionar lateral fue una técnica muy empleada a mitad del siglo XX basada en la propagación lateral del cáncer de recto, pero que presentaba altas tasas de disfunción urogenital. Actualmente es una técnica abandonada dado que sus resultados fueron comparables con la escisión mesorrectal total combinada con la radioterapia (donde se tratan las áreas ganglionares laterales) y quimioterapia neoadyuvante.

1.4.3. PRESERVACIÓN ESFINTERIANA.

Cuando el tumor rectal está localizado en el tercio inferior la primera consideración son las opciones de preservación del esfínter. El mesorrecto en su recorrido a lo largo del tercio inferior del recto se va estrechando hasta finalizar en el borde superior del canal anal. Los tumores en este trayecto, al ser un área más estrecha, pueden invadir fácilmente las estructuras circundantes, los músculos elevadores o los esfínteres interno y externo. Es fundamental para optar por la preservación del esfínter conocer con seguridad que el suelo pélvico está libre de tumor y que los esfínteres están intactos. [72].

La cirugía preservadora del esfínter anal se comenzó a emplear a finales de 1940, cuando la teoría de extensión distal tumoral fuera del suelo pélvico resultó ser equívoca, pero hasta la aparición de las técnicas de grapado en 1970 no se observó un cambio sustancial en los procedimientos.

En los últimos 30 años, el número de cirugías conservadoras del esfínter ha aumentado del 25% hasta el 65% [73].

En los inicios, en 1951, Goligher, Duques y Bussey [74] establecieron un " margen seguro " de 5cm. De un total de 1500 muestras describieron sólo en un 6.5% existencia de extensión intratumoral rectal y únicamente un 2% presentaba extensión tumoral distal a más de 2 cm. Ante los resultados las recomendaciones del margen distal cambiaron a 2.5cm. La búsqueda del margen correcto continuó. Pollet y Nicholls reunieron 334 muestras de cáncer de recto con diferentes márgenes distales de <2 cm, 2-5 cm, y >5 cm y compararon la supervivencia y recurrencia local en los 3 grupos. No se encontraron ninguna diferencia en la supervivencia a cinco años y un total de 23 recidivas locales fueron identificadas, las cuales fueron distribuidos uniformemente a través de los diferentes grupos (6.2 a 7.8%). Su análisis reveló que la supervivencia y la recurrencia no aumentaron con márgenes distales de menos de dos centímetros [75]. Harvey Moore comparó la supervivencia libre de recurrencia y la recurrencia local en función de los márgenes distales: <1cm o >1cm, los resultados determinaron que los márgenes distales de menos de 1cm después del tratamiento neoadyuvante no comprometen el resultado oncológico [76].

La siguiente valoración es si el tratamiento con radioterapia en un contexto neoadyuvante ha cambiado aún más la filosofía quirúrgica, se postula que la posibilidad de preservación del esfínter es mayor cuando se emplea la quimiorradioterapia preoperatoria [77]. Calvo y cols. [78] evaluó el efecto sobre la respuesta patológica de prolongar el intervalo entre la finalización del tratamiento neoadyuvante y la cirugía, observando que un aumento modesto, mayor o igual a 6 semanas, no aumentó las complicaciones postoperatorias y fue favorable para la supervivencia global.

La preservación del esfínter tras una respuesta patológica completa (RPC) está siendo sometida a estudio. Las series informan que en los pacientes que consiguen una RPC tras quimiorradioterapia preoperatoria han mejorado los resultados a largo plazo en términos de excelentes tasas de control local, independiente de sus estadio T y N clínicos iniciales. La mayoría de las series se limitan a pacientes muy seleccionados con

enfermedad cT3 que, o bien son médicamente inoperables o rechazan la cirugía radical. Incluso se ha planteado evitar cualquier tipo de cirugía cuando exista RPC tras el tratamiento neoadyuvante [79]. El ensayo aleatorizado ACCORD 12/ PRODIGE 2 apoya estas hipótesis, sin embargo, hay que reseñar que este es un enfoque en estudio.

1.4.4. CIRUGÍA EXTENDIDA.

El cáncer de recto se define como no resecable si una resección quirúrgica potencialmente curativa no es factible. La heterogeneidad de la presentación de los tumores irresecables y la definición de la capacidad de resección por parte del cirujano hace difícil la comparación entre las series.

Es fundamental el estudio de extensión para conocer el grado de invasión del tumor a otros órganos y/o a la pared pélvica, así como conocer los tratamientos previos sobre la pelvis para establecer la capacidad de resección en bloque. La indicación y la estrategia de la resección extendida (RE) deben establecerse en el seno del grupo multidisciplinar según los hallazgos de las pruebas de imagen previas [80] para conseguir una resección completa (R0), ya que es el indicador más importante en términos de supervivencia global, libre de enfermedad y de recaída local.

Aunque la incidencia de recurrencia locorregional después de la resección primaria se ha reducido drásticamente con la mejoría de la técnica quirúrgica y el tratamiento neoadyuvante, las tasas de fracaso local siguen siendo importantes. La recurrencia es mucho más común en la pelvis sobre todo después de la resección abdominoperineal debido a la extensa red de ganglios linfáticos del mesorrecto [81].

1.4.4.1. RESECCIÓN EXTENDIDA PARCIAL DE LA VAGINA.

La vaginectomía parcial como RE asociada a la escisión mesorrectal total puede ser necesaria en alrededor del 8% de las mujeres con cáncer de recto del tercio inferior debido a la fijación, infiltración e incluso fistulización del tumor a la cara posterior de la vagina.

La morbilidad específica de esta técnica va ligada al desarrollo de una fístula rectovaginal o perineovaginal, Los resultados oncológicos son distintos según los autores; así, la tasa de recurrencia local varía desde un 1,79 a un 14%. El incremento en la tasa de recidiva local está en relación con la afectación de los bordes de resección (R1) y la no administración de radioquimioterapia [82]. Asimismo, la presencia de ganglios positivos fue la única variable significativamente relacionada con la supervivencia global. No existen estudios que analicen la calidad de vida y deterioro de la función sexual en estas pacientes.

1.4.4.2. RESECCIÓN EXTENDIDA PARCIAL DE LA PRÓSTATA.

La técnica de prostatectomía parcial extendida variará según la decisión preoperatoria del procedimiento a realizar. Si es una resección anterior ultra baja (RAUB), la disección obligatoriamente debería realizarse en el plano anterior a la fascia de Denonvillier's y ampliarla al tejido prostático, según la necesidad oncológica, para obtener un margen de resección circunferencial libre de infiltración. En la mayoría de los casos con evidencia de afectación prostática, la intervención elegida es una amputación abdominoperineal cilíndrica y la RE se realizará durante el tiempo perineal [83].

Los resultados oncológicos de esta opción técnica son buenos. En una revisión multicéntrica de Frasson con 126 casos con infiltración prostática, en 33 pacientes se realizó prostatectomía parcial y se observó que la eficacia de la técnica mejora con la quimiorradioterapia neoadyuvante al reducir la afectación del margen de resección circunferencial del 6,1 al 0%. Sin embargo, la fístula urinaria alcanza el 18,2%, por lo que hay que prestar especial atención en mantener la integridad uretral durante la prostatectomía extendida [84].

1.4.4.3. RESECCIÓN EXTENDIDA RADICAL DE LA PRÓSTATA CON PRESERVACIÓN VESICAL.

La técnica de la RE con prostatectomía radical también puede realizarse asociada a la RAUB o a la resección abdomino-perineal extraelevadora (ELAPR). Finalizada la disección posterior y lateral de la escisión mesorrectal total, la disección se extiende a nivel

anterior abarcando las vesículas seminales y la próstata. Se realiza la disección lateral de la próstata, sección de ligamentos puboprostáticos, deferentes y se extirpa la próstata y las seminales junto a la tumoración rectal. La vía urinaria se reconstruye mediante una anastomosis vesicouretral entre el cuello vesical y la uretra membranosa preservada.

La series cortas que hay sobre este procedimiento señalan que los resultados oncológicos, en cuanto a resecciones R0, recidiva local y supervivencia, son satisfactorios, equiparables a la RE con cistectomía o a la exenteración pélvica total con una morbilidad global mucho menor [85]. La fístula urinaria alcanza el 34% de los casos publicados, aunque la mayoría sean transitorias [86].

1.4.4.4. EXENTERACIÓN PÉLVICA.

El término exenteración o evisceración pélvica se refiere a la resección completa en bloque, de al menos dos estructuras orgánicas contiguas en las pelvis, necesaria para obtener márgenes quirúrgicos negativos en casos de neoplasias avanzadas de los órganos pélvicos. En la exenteración pélvica total (EPT) se extirpan todos los órganos de la pelvis menor en el hombre y en la mujer. En la mujer la exenteración puede ser también anterior (preservación del recto) o posterior (preservación de la vejiga). Las exenteraciones pueden ampliarse a estructuras vasculares, linfáticas, musculares e incluso óseas (exenteración/resección pélvica compuesta).

La EPT fue descrita por Brunschwig en 1948 como procedimiento paliativo en el tratamiento del cáncer de cérvix avanzado. Posteriormente se describió la EPT como tratamiento de cáncer de recto avanzado y en 1981 se aplicó en la recurrencia locorregional del cáncer de recto.

La exenteración pélvica como tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado está indicada en pacientes que cumplen criterios de invasión de los órganos vecinos tras el tratamiento neoadyuvante o en el cáncer de recto recurrente si existe una posibilidad de curación con el procedimiento; en ocasiones, se puede realizar como un procedimiento paliativo para el control de fistulas graves u otros síntomas incontrolables. En la recurrencia local del cáncer de recto el tratamiento previo con altas dosis de radiación hace que la resección quirúrgica limitada sea una tarea difícil con una alta probabilidad de

complicaciones. Además, la respuesta a la quimioterapia dentro de un campo previamente irradiado es extremadamente pobre. En algunos casos, la única oportunidad de curación puede estar en la resección completa.

Las contraindicaciones absolutas para exenteración pélvica incluyen metástasis peritoneales, metástasis en el intestino, y las metástasis en otros sitios distantes, como las metástasis pulmonares o hepáticas. Las contraindicaciones relativas incluyen las metástasis en los ganglios retroperitoneales, la invasión tumoral directa de asas intestinales adherentes e hidronefrosis.

Las series mas contemporáneas revelan una supervivencia a 5 años oscila entre 31% y 77% La mortalidad media perioperatoria a los 30 días de la EP es del 0,55%, con un rango amplio que oscila entre el 0 y el 12% Los factores pronósticos más importantes son la resección con márgenes libres de tumor y la ausencia de adenopatías afectadas [87].

En la revisión sistemática de Yang et al.[88], sobre series de EPT entre los años 2000 y 2012, se señala una mediana de mortalidad del 2,2% (rango: 0-25%), y una morbilidad del 57% (rango: 37-100%). La principal fuente de morbilidad postoperatoria se originó por la derivación o reconstrucción urinaria, vaginal e intestinal y las complicaciones más frecuentes (fistulas, abscesos pélvicos, sepsis, fuga de sutura perineal, fuga anastomótica, infección de la herida perineal, obstrucción intestinal) pueden verse aumentada cuando la cirugía se extiende a los ganglios linfáticos pélvicos laterales.

1.4.4.5. SACRECTOMÍA.

Cuando el sacro está afecto se realiza un procedimiento mas radical: la resección sacro-abdominal. Este procedimiento fisiológicamente exige tener un 32% de supervivencia de cinco años y debe llevarse a cabo sólo después de una evaluación preoperatoria minuciosa y preparación [89]

La realización de una sacrectomía por debajo del nivel S3 preserva la función urinaria; sin embargo, las resecciones del sacro a nivel de S1 y S2 provocan una denervación vesical que requerirá un tratamiento farmacológico posterior o la cateterización intermitente por el paciente. Si se produce la lesión de las raíces lumbosacras se asociará un déficit motor del miembro inferior. El impacto que supone esta cirugía radical en la calidad de vida del paciente ha sido poco estudiado.

En resumen, si aceptamos que el margen de resección es uno de los factores pronósticos oncológicos en el cáncer de recto localmente avanzado, la RE deberá planificarse cuidadosamente según las pruebas de imagen y la selección del tipo de RE deberá hacerse de forma individualizada según la extensión del cáncer y ajustada al riesgo quirúrgico, potencial morbilidad y deterioro de la calidad de vida con respecto al beneficio oncológico. En cualquier caso, la planificación y realización de esta cirugía exige un abordaje multidisciplinar y equipos quirúrgicos superespecializados.

1.4.5. RESECCIÓN LAPAROSCÓPICA.

El futuro de la cirugía rectal es aún incipiente. La estadificación preoperatoria ha mejorado con los avances en la obtención de imágenes. Las técnicas mínimamente invasivas con tecnologías laparoscópicas y robóticas están dando lugar a resultados comparables con las técnicas abiertas con disminución de la pérdida de sangre perioperatoria y los tiempos de recuperación [90] .

En vista de la escasez de datos a largo plazo sobre la resección laparoscópica para el cáncer rectal, algunos grandes ensayos prospectivos aleatorizados, multicéntricos, se han llevado a cabo:

- El ensayo del Reino Unido MRC CLASICC [91] comparó cirugía convencional a cirugía laparoscópica asistida en el cáncer colorrectal. No se observaron diferencias en cuanto a la supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y las tasas de recurrencia a 3 años. Las tasas de conversión de cirugía laparoscópica a abierta fue del 34% asociada a la curva de aprendizaje del cirujano y las tasas de complicaciones fueron comparables (14% vs 16% abierta laparoscópica). Aunque hubo una mayor positividad de los márgenes circunferenciales en el grupo de resección anterior laparoscópica, no se reflejó con mayor incidencia de recidiva local [92].
- Recientemente los resultados del estudio europeo COLOR II se han publicado [93] . Se trata de un estudio aleatorizado, internacional, multicéntrico que compara los resultados de la resección laparoscópica con la convencional. De un total de 1044 pacientes incluidos (699 en el grupo de cirugía laparoscópica y 345 en el grupo de cirugía abierta), no se han encontrado diferencias en las tasas de recidiva locorregional (5%) , en las de supervivencia

libre de enfermedad (74.8% y 70.8% respectivamente), ni en la supervivencia global (86.7% frente a 83.6%).

- El estudio prospectivo, ACOSOG-Z605, se inició en 2008 por el Colegio Americano de Cirujanos y compara la resección laparoscópica asistida frente a la abierta para el tratamiento de pacientes con cáncer de recto [94]. Publicados los primeros resultados en 2015, el estudio no muestra la no inferioridad en el resultado patológico de la laparoscopia en comparación con resección abierta en los pacientes con cáncer de recto estadio II y III; y pendiente está la publicación de los resultados oncológicos clínicos.

La evolución de nuevas técnicas quirúrgicas como la plataforma DaVinci facilitan el abordaje mínimamente invasivo para la escisión mesorrectal total del carcinoma de recto localmente avanzado. La experiencia acumulada hasta el momento, sobre la base de una serie de casos de manera retrospectiva, sugiere que un TME realizada con la plataforma DaVinci es equivalente a un TME laparoscópica en cuanto a la integridad de la escisión del mesorrecto, negatividad del margen rectal circunferencial y resultados a corto plazo, con tasas de conversión más bajas que la laparoscopia, pero mayor gasto sanitario [95].

La técnica laparoscópica, a espera de los resultados a largo plazo de los estudio mencionados previamente, aún no se ha convertido en la técnica estándar para el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto localmente avanzado, por tanto es probable que la controversia con respecto al beneficio de la TME robótica perdure en el tiempo.

1.4.6. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IOERT).

La radioterapia intraoperatoria (IOERT) es una técnica de alta calidad de radioterapia que permite una escalada de dosis siendo administrada en regiones anatómicas concretas consideradas de alto riesgo en el momento de resección quirúrgica.

La recurrencia local se ha estudiado desde un enfoque topográfico [96] identificándose clásicamente la región presacra como el área anatómica dominante de recidiva local en el cáncer de recto: 67% en región presacra, 13% perineal, 18% perianastomótica o pared lateral de la pelvis, 0.5% en la pared posterior de la vagina y 2% en

área prostática o vejiga [97]. Debido a que la región presacra es el área dominante de recidiva local, se han estudiado alternativas terapéuticas selectivas con la intención de disminuir este componente de progresión. Con la IOERT se pretende realizar una sobreimpresión selectiva del área presacra, focalizando la irradiación sobre dicha región con la intención de disminuir los efectos nocivos en tejidos sanos intrapélvicos no infiltrados por el tumor, ya que estructuras desplazables durante el acto quirúrgico son excluidas de la zona de intensificación radioterápica (figura 1.15).

La adicción de la radioterapia intraoperatoria después de la resección total del mesorrecto fue estudiada por Roeder y colaboradores [98] en dos grupos de pacientes, 80 tratados con neoadyuvancia y 122 con radioterapia y quimioterapia adyuvantes. En el total de la muestra estudiada, se presentaron 17 recidivas locales y sólo 7 se dieron dentro del campo de tratamiento con IOERT. La resección completa y la ausencia de afectación ganglionar fueron dos factores relacionados de manera positiva con la ausencia de recidiva local.

En 2011, Dubois y cols. [99] evaluaron la eficacia y tolerancia de la IOERT en un estudio multi-institucional aleatorizado, de 142 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (T3-T4 o N+, M0) que recibieron radioterapia preoperatoria (40Gy) y posterior cirugía o cirugía con IOERT sobre la pelvis (18Gy). No se demostró ningún beneficio significativo en el control local y la supervivencia libre de enfermedad, tampoco un aumento de las complicaciones postoperatorias.

La experiencia institucional con IOERT del Massachussets General Hospital [100] tras radioquimioterapia neoadyuvante y cirugía programada a las 4-6 semanas, definió tres niveles de dosis de IOERT: 10-12.5 Gy en caso de resección completa (R0), 12.5-15 Gy si existía riesgo de enfermedad microscópica residual (R1) y 17.5-20 Gy para residuo macroscópico (R2). El índice de control local a 5 años fue del 90%, 65% y 55% para los tres niveles de dosis, y la supervivencia cáncer-específica a 5 años fue del 65%, 45% y 15%, respectivamente. No se objetivaron recidivas dentro del área de irradiación con IOERT. El riesgo de neuropatía periférica fue del 20% en la administración de dosis superiores a 15Gy.

La Clínica Mayo [101] enfatizó el papel de la IOERT en aquellos pacientes sin enfermedad residual o con enfermedad residual microscópica, ya que en su estudio presentaron una supervivencia global mayor que aquellos con enfermedad residual macroscópica (56 vs 22%), con complicaciones tardías en el 53% de los pacientes, siendo las más frecuentes la neuropatía periférica (19%) seguida de la obstrucción intestinal (14%) y la obstrucción ureteral (12%).

Calvo y cols. describieron como factor predictor de supervivencia libre de enfermedad la intensa respuesta patológica (downstaging) tras la quimiorradioterapia neoadyuvante y la cirugía con IOERT [102]. Posteriormente también estudiaron el empleo de la técnica laparoscópica junto con IOERT en el cáncer de recto localmente avanzado que resultó ser factible sin aumento de complicaciones postoperatoria, con estancias hospitalarias más cortas y resultados a largo plazo similares a las cirugía abierta [103]. El empleo de IOERT se ha ampliado como técnica de rescate combinada con la cirugía extendida en la recidiva del cáncer de recto. También han estudiado los factores pronósticos asociados con la supervivencia de 60 pacientes tras rescate quirúrgicos y IOERT por recidiva de carcinoma rectal. La mediana de seguimiento fue de 36 meses y la tasas a 1, 3 y 5 años en control locorregional y supervivencia global fueron 86%, 52 %, y 44%; y el 78%, 53%, 43%, respectivamente. La resección R1, la radioterapia externa como tratamiento de la recidiva, la no fragmentación tumoral y la ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos fueron determinantes en el control locorregional [104].

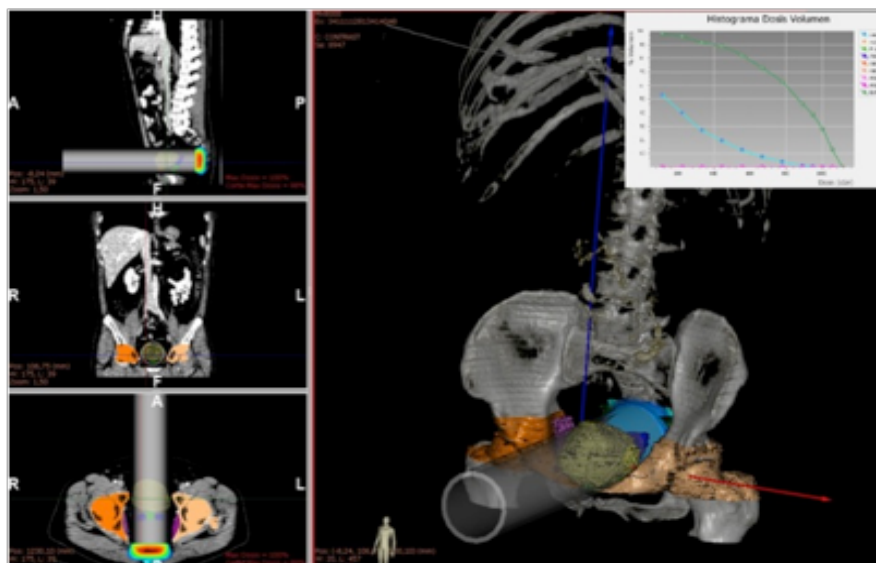


Figura 1.15. Radioterapia Intraoperatoria (IOERT) sobre el espacio presacro.

Por último, R. Mirnezamy y cols. [105] han publicado una nueva revisión sistemática y metaanálisis sobre las técnicas, los resultados y las complicaciones a largo plazo de la RIO en cáncer colorrectal (59,87). Tras un análisis de 29 estudios (14 prospectivos y 15 retrospectivos) con un total de 3.003 pacientes de los cuales 1.982 padecían una enfermedad localmente avanzada y 1.211 una recidiva local, se observó un efecto favorecedor de la IOERT en el control local (OR 0.22; IC95% =0.05-0.86, $p=0.03$), la supervivencia libre de enfermedad (HR 0.51; IC95%=0.31-0.85, $p=0.009$) y la supervivencia global (HR 0.33; IC95%=0.2-0.54, $p=0.001$) sin aumento de las complicaciones totales (OR 1.13; IC95%=0.77-1.65, $p=0.57$), urológicas (OR 1.35; IC95%=0.84-2.82, $p=0.47$) o complicaciones anastomóticas (OR 0.94; IC95%=0.42-2.1, $p=0.98$). Sin embargo, se identifica un incremento en complicaciones de la herida quirúrgica (OR 1.86; IC95%=1.03-3.38, $p=0.049$).

1.4.7. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

La cirugía en el cáncer de recto localmente avanzado se asocia con un nivel significativo de complicaciones postoperatorias y de morbilidad [106]. Se ha reconocido cada vez más que estas complicaciones postoperatorias pueden no sólo tener consecuencias negativas para el resultado a corto plazo, sino también para los resultados oncológicos. la supervivencia a largo plazo.

Muchos estudios se han centrado en la fuga anastomótica por ser la complicación más temida y por tanto la mejor registrada. En particular, el meta-análisis de Mirzenami de 2011 [107] tras el estudio de 13 estudios prospectivos no aleatorios, 1 prospectivos aleatorizado y 7 retrospectivos, con un total de 21.902 pacientes, describió como la fuga anastomótica tiene un impacto pronóstico negativo sobre la recidiva local después de la resección del cáncer de recto, así como una asociación significativa con la supervivencia específica por cáncer a largo plazo reduciéndola. No se encontraron relaciones con la recurrencia a distancia.

Del mismo modo Pucher y cols. [108] informó del impacto negativo de complicaciones infecciosas en la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global.

La escala de Clavien Dindo [109] intenta homogeneizar la definición de la severidad de las alteraciones, agrupando aquellos pacientes que tuvieron complicaciones mayores (grado 3B–requerimiento de intervención con anestesia general y 4- amenaza vital) y los que no (de 0 a 3) .

El impacto del tipo de complicación en el resultado a largo plazo tras el tratamiento del cáncer de recto se ha cuantificado en dos estudios recientes. El estudio con mayor número de pacientes , de Artinyan y cols. de 2014 [110] , recoge un total de 12.05 pacientes tras resección colorrectal, examinada la supervivencia global a 5 años observó que aquellos con complicaciones infecciosas presentaron una peor supervivencia mediana (32,9 meses, HR 1,31, $p < 0,001$) comparados con aquellos con complicaciones no infecciosas (39,9 meses, HR 1,05, $p = 0,510$) y con los que no tienen complicaciones (41,9 meses). El siguiente estudio, de Richards y cols. de 2011 [111] con menor número de pacientes (N=423= no encontró ningún impacto significativo en la supervivencia libre de enfermedad (HR 1,06, $p = 0,762$) o en la supervivencia global (HR 1,26, $p = 0,163$) al comparar los pacientes que presentaron complicaciones infecciosas después de la resección colorrectal con los que no.

Respecto al impacto de la gravedad de la complicación con los resultados a largo plazo Mrak y cols. [112] examinaron los resultados de 811 tratados con cirugía radical de cáncer de recto, excluyendo a los que murieron dentro de los 30 días de la cirugía (Clavien Dindo grado 5, 1,5%), los pacientes se dividieron en tres grupos; los que no tuvieron complicación (Clavien Dindo grado 0, 65,5%), las complicaciones menores (Clavien Dindo grados 1 y 2, el 20,3%) y complicaciones mayores (grados Clavien Dindo 3 y 4, 12,7%). Cuando se compararon los tres grupos se encontraron diferencias significativas en la supervivencia a 5 años libre de enfermedad (65,7% vs. 61,6% vs. 66,8%) o la supervivencia libre de enfermedad 10 años (52,5% frente a 45,1% vs. 59,3%), no hubo diferencia significativa en la supervivencia 5 años general (72,4% vs. 68,4% vs. 71,8%), o la supervivencia general 10 años (56,1% vs. 61,2% vs. 50,1%). En contraste, Odermatt y cols. [113] con un número similar de pacientes ($n = 844$) sometidos también a cirugía curativa por tumores de colon y de recto, tras agrupar aquellos que tuvieron mayores complicaciones postoperatorias (grados Clavien Dindo 3B y 4, 4,6%) o no (grados Clavien

Dindo 0 a 3A, 95,4%), informó de una supervivencia global a 5 años significativamente menor en los pacientes del grupo de las complicaciones más graves frente al resto (65% vs. 78%, HR 2,42, $p = 0,009$), pero no en la supervivencia libre de recidiva 5 años (65% vs. 73%, HR 1,77, $p = 0,096$). Xia y colaboradores [114] estudiaron pacientes sometidos a resección laparoscópica del cáncer de colon, con exclusión de las lesiones rectales y la cirugía abierta ($n = 224$). Cuando los pacientes se agruparon en Clavien Dindo grados 0-1 y 2-4, se observó sobre la supervivencia libre de enfermedad y global a 5 años un efecto significativo (82,1% vs. 40,9%, HR 4,247, $p < 0,001$) y (78,5 % vs. 41%, HR 2,737, $p < 0,001$) respectivamente.

Una vez considerada incurable, la mortalidad por cáncer de recto se ha reducido de 100% a menos del 4% en poco más de 250 años. El desarrollo de técnicas paralelo a una mayor comprensión de los cirujanos de la propagación tumoral y el conocimiento de la importancia de la embriología en la definición de los planos quirúrgicos, ha llevado a la introducción de la escisión mesorrectal total como técnica estándar en la actualidad. Pioneros trabajaron incansablemente, a menudo rompiendo con la tradición, para una mejora en la comprensión y tratamiento del cáncer de recto. Mientras nos dirigimos hacia el futuro, los equipos multidisciplinares de cirujanos y oncólogos son esenciales para un abordaje de mayor éxito y mejor calidad de vida.

1.5. RECIDIVA PÉLVICA.

En los últimos 20 años, el tratamiento multidisciplinar en el cáncer de recto localmente avanzado ha reducido significativamente las tasas de recurrencia local y a distancia, con un aumento de la supervivencia global. La cirugía de alta calidad sigue siendo la piedra angular del tratamiento y la escisión mesorrectal total ha revolucionado los resultados oncológicos de los pacientes con cáncer de recto resecable, dando lugar a bajas tasas de recurrencia local a 10 años [63, 115]. La aparición de una recidiva locorregional influye sustancialmente en el pronóstico global del paciente. La extensión tumoral a la grasa perirrectal y factores determinantes como los anatómicos y los biológicos propios del tumor (afectación linfática, vascular, neural, diferenciación tumoral, integridad del margen

de resección y la ubicación del tumor (alta, media o baja) pueden tener un impacto en el riesgo de recidivas locales. [116].

Las últimas evidencias también confirman que el enfoque multidisciplinar mejora la selección de los pacientes para la cirugía de rescate, permitiendo una clasificación exacta del patrón de recurrencia para cada paciente, a fin de lograr la resección completa (R0), que representa el factor más importante en la supervivencia a largo plazo [117].

El concepto de recurrencia local para el cáncer de recto se define como cualquier enfermedad en la pelvis, detectable en el seguimiento, que se produce sola o en conjunción de recurrencia generalizada, en pacientes que han sido sometidos a resección quirúrgica con intención curativa por carcinoma de recto sin evidencia macroscópica de la enfermedad a nivel local tras la misma (resecciones R0 y R1 según la Unión Internacional Contra el Cáncer-UICC) [118].

Varios autores han clasificado la recurrencia pélvica con el fin de facilitar el tratamiento y comparar los resultados. En concreto, la distinción entre recurrencia pélvica localizada y múltiple es fundamental en la definición de su posterior manejo y pronóstico.

- La Clínica Mayo [119] describió la recurrencia pélvica (anterior, sacra, derecha o izquierda) según los síntomas (S0: asintomático; S1 sintomático sin dolor; S2 sintomático con dolor) y el número de fijaciones del tumor a la pared pélvica (F0: sin fijación a la pared pélvica; F1: fijación en un punto; F2: fijación en 2 puntos; F3: fijación en 3 o más puntos).

La publicación describió una disminución significativa en la supervivencia en pacientes que hubieran presentado dolor y en los que tenían más de un punto de fijación [120].

- Wanebo y cols. [121] propuso una clasificación basada en el sistema UICC TNM: TR1 y TR2 para recurrencias locales intraluminales, después de la escisión local o en la anastomosis respectivamente; TR3 correspondiente a recidivas locales en o alrededor de la anastomosis con la extensión extramural limitada y sin fijación de la pelvis; TR4 cuando existía invasión en cualquiera de los órganos urogenitales adyacentes o tejidos presacros pero sin fijación; y TR5 para cuando la recidiva local invadía el sacro o las paredes de la pelvis.

- El Memorial Sloan Kettering [122] propone una nomenclatura en base a la región anatómica de la pelvis involucrada y la cirugía previa efectuada: la recidiva local se define como (figura 1.16) central (C), subdividida en local (tras resección transanal), anastomótica (tras resección anterior), mesorrectal (en el mesorrecto residual) o en el tejido blando perirrectal o perineal (después de una resección abdominoperineal); anterior (A), con la participación de órganos urogenitales o ginecológicos; posterior (P), con la participación del sacro y la fascia presacra y vainas de las raíces sacras; o lateral (L), con la participación de los músculos (piriforme y elevador), el tejido blando de la pared lateral de la pelvis, los ganglios linfáticos, los vasos ilíacos, plexo de los nervios sacros y pelvis ósea laterales.
- Una clasificación pragmática es la propuesta por el grupo de Leeds [123], basada en la localización anatómica de la lesión recurrente: central (confinada a los órganos pélvicos), lateral (estructuras linfovasculares y osteoligamentosas de las paredes laterales de la pelvis), presacra (en contacto o afectando al hueso sacro) y compuesta (sacro y paredes laterales)

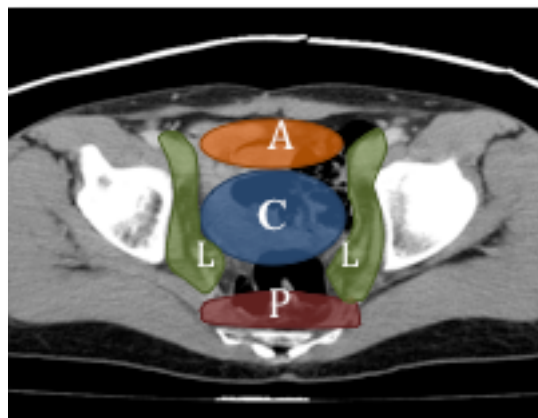


Figura 1.16: Clasificación de la recidiva pélvica según MSKCC.

- Por último, el ensayo holandés TME de Kusters [124] clasifica las recidivas locales en los mismos subsitios pélvicos que la tercera clasificación (MSKCC) pero agrupa por separado las recurrencias perineales y anastomóticas. Esta clasificación puede parecer la más útil pero no distingue entre dos orígenes diferentes en la pared pélvica de la recidiva: la verdadera implicación lateral por el crecimiento de los depósitos del tumor en los ganglios linfáticos a lo largo de los vasos ilíacos y la extensión en continuidad desde el origen del tumor primario.

1.5.1. FACTORES DE RIESGO PARA LA RECIDIVA LOCAL.

Los podemos dividir en dos grupos:

1. FACTORES PATOLÓGICOS:

La tasa de recurrencia pélvica es dependiente del estadio tumoral, la incidencia de recurrencia en aquellos pacientes con tumores que no presentan ninguna extensión local es del 1%, en comparación con los que tienen extensión moderada que se encuentra entre el 5% y el 10% o del 15% al 25% cuando la extensión es severa [125, 126].

La positividad del margen de resección circunferencial así como el número de ganglios linfáticos positivos influyen también en la recurrencia local y en la supervivencia, incluso con tratamientos combinados [127], si presentan al menos uno de estos factores de riesgo (TMN estadio IV, tumor T4, enfermedad N2 o CRM positivo en la enfermedad T3) alcanza un 20%, en comparación con menos de 5% en los pacientes que no tienen estas características [124]. También está claro que la combinación de factores de riesgo es determinante: en los pacientes T1-T2 la incidencia de recidiva local es de 1% con un margen de resección circunferencial negativo (CRM), pero este se eleva a 12% para un CRM positivo, mientras que para aquellos T3-T4 es del 15% para un CRM negativo, pero del 25% para un CRM positiva. En pacientes sometidos a cirugía con o sin RT preoperatoria, la combinación de CRM y el estado de los ganglios linfáticos ha demostrado ser un discriminador más eficaz de pronóstico que la estadificación TNM.

La altura del tumor es también un factor crítico para la recidiva local, más frecuente en el tercio inferior (10-15%), mientras que en los de tercio medio y superior se encuentra entre los 5-10% y los 2-5%. [124,126]. Según la serie de Chan [128] el riesgo de recidiva local también está en relación a la posición del tumor dentro de la circunferencia del recto, siendo más frecuente para los tumores que afectan a la cara anterior del recto, y del 5,8% para otra ubicaciones; probablemente la disección rectal en su parte anterior es más difícil de realizar por mayor estrechez de la pelvis masculina, [129].

La forma (exofítica versus no exofítica) del tumor, la presencia o ausencia de afectación linfática, invasión venosa o perineural, la presencia de obstrucción o perforación del tumor

junto con el grado de diferenciación del tumor, y fijeza del tumor, todos influyen en el riesgo de recurrencia local adversamente [130].

2. FACTORES TERAPEÚTICOS.

La cirugía inadecuada o no completa del tumor primario es el factor más importante para determinar si el tumor recurrirá [64]. Además de la implicación del margen rectal circunferencial, una escisión mesorrectal de calidad, completa, ha demostrado ser un importante factor pronóstico para la recurrencia local [131].

- El factor cirujano es una variable independiente de tratamiento y no solo está relacionada con el volumen de operaciones que realiza [70].

- La incidencia de afectación ganglionar lateral ha sido ampliamente investigado por autores japoneses. En general se han reportado tasas de compromiso de los ganglios entre un 5 y un 10%, pero son claramente superiores en tumores estadio III en el tercio inferior del recto, con tasas de hasta el 15% y el 25%. Sin embargo, es dudoso que los ganglios linfáticos laterales después de una resección R0 sea la fuente principal o única de recaída [132].

- Hay abundantes datos clínicos que apoyan la importancia de la respuesta patológica y downstaging a la quimiorradioterapia preoperatoria. En el ensayo de Sauer, todos los pacientes que desarrollaron recurrencia tenían afectación ganglionar post-tratamiento [31]. Una respuesta patológica completa (PCR) o mayor del 95% tras a radioquimioterapia es un factor predictivo de la baja tasa de recidiva local y de buen pronóstico. Varias estudios han demostrado que este es el factor pronóstico independiente más importante para la supervivencia libre de enfermedad [46].

- Mientras la atención se ha centrado tradicionalmente exclusivamente en la optimización de los márgenes de la mucosa distal para lograr una resección oncológicamente segura, también se ha considerado la importancia de los márgenes laterales para lograr una resección R0.

1.5.2. PATRONES DE RECIDIVA PÉLVICA.

La recurrencia local del cáncer de recto en un tercio de las ocasiones no presentará síntomas y será diagnosticada en el seguimiento postoperatorio de rutina [120, 133]. Las recidivas anastomóticas pueden presentarse como rectorragias o modificación del hábito intestinal. El dolor es el síntoma más importante y se correlaciona con una tasa menor de resección R0 y presagia un peor pronóstico [133]. La recidiva local tras amputación abdominoperineal puede presentarse como una ausencia de cicatrización de la herida perineal, masa perineal, dolor pélvico u obstrucción intestinal por atrapamiento de asas de intestino delgado en la masa pélvica. En general un 50% de todas las recidivas locales del cáncer de recto se presentan con metástasis sincrónicas, sin embargo esta cifra puede ser superior (70-75%) en series que analizan exclusivamente las recurrencias pélvicas tras tratamiento neoadyuvante [124].

1.5.2.1. RECIDIVA LOCAL TRAS CIRUGÍA EXCLUSIVA.

En la década de 1980 surgieron los detalles de la primera serie de pacientes tratados con cirugía TME. Heald et al [63] publicó una tasa de recidiva local acumulada de 3,7% en una serie de 115 casos de resecciones anteriores bajas "curativas". Diez años más tarde, el mismo autor informó de unas tasas de recurrencia actuariales a 5 y 10 años del 6% (IC del 95%, 2% -10%) y 8% (IC del 95%, 2% -14%), respectivamente.

En la década de 1990 se registraron grandes reducciones de recurrencias locales con la llegada de la TME. La amputación abdominoperineal se ha asociado con una mayor tasa de margen quirúrgico positivo (30% -60%) y de perforación quirúrgica (20% -33%), lo que aumenta la recidiva local y disminuye las tasas de supervivencia, por tanto se amplió el empleo de una escisión más radical de los elevadores y los músculos puborrectal, (resección abdomino-perineal extraelevadora). [135].

1.5.2.2. RECIDIVA LOCAL TRAS RADIOTERAPIA DE CURSO CORTO.

El estudio holandés de Peetes y cols. [68] demostró un beneficio significativo a favor de la radioterapia preoperatoria en pacientes con estadio TNM II y III, las tasas de

recaídas locales en dos años disminuyeron del 5,6% al 1% y del 15% al 4,3%, respectivamente. El análisis de subgrupos mostró una caída significativa en los pacientes con cáncer en el recto inferior, con afectación ganglionar, pero con CRM no afectado.

El grupo holandés también ha publicado más recientemente [124] un análisis completo y actualizado del patrón de recurrencia local, describiendo como la radioterapia preoperatoria reduce la recidiva local en todos los subsitios pélvicos. Sin embargo, la aparición de este tipo de recidiva fue más lento en el grupo que se sometió a radioterapia (2,6 años frente a 1,5 años). En el grupo de TME las recurrencias fueron predominantemente anastomótica y posteriores, mientras que en el grupo de radioterapia y TME fueron más posteriores y anastomóticas. Las recurrencias anastomóticas fueron significativamente más comunes en el grupo al que sólo se le realizó cirugía TME, lo que sugiere que la radioterapia es especialmente eficaz en la prevención de la recurrencia de la anastomosis. Las recurrencias laterales representaban más del 25% del total en el grupo de radioterapia y TME y la mayoría aparecieron junto con metástasis. Después de la resección anterior baja, las recurrencias era en su mayoría perianastomótica mientras que las que aparecían tras una amputación abdominoperineal eran presacras.

1.5.2.3. RECIDIVA LOCAL TRAS QUIMIORRADIOTERAPIA DE CURSO LARGO.

El siguiente paso fue probar la hipótesis de que la quimioterapia más radioterapia preoperatoria mejora significativamente el control local, la reducción del tumor y downstaging en comparación con la radioterapia sola. El ensayo EORTC 22921 [37] mostró que la quimioterapia aumentaba la tasa de respuestas patológicas completas (14% vs 5,3%), traducándose un beneficio del 3% en términos de preservación del esfínter y reducción significativa de las tasas de recurrencia local (de un 17 sin quimioterapia a un 8%).

Hay, sin embargo, datos limitados sobre los patrones de recaída en pacientes con cáncer rectal tratados con cirugía TME y quimiorradioterapia. Esta información puede ayudar a determinar si las modificaciones en la dosis de radioterapia o el diseño de campo determinan los resultados.

1.5.2.4. RECIDIVA LOCAL TRAS LINFADENECTOMÍA Y TME, CON O SIN TRATAMIENTO ADYUVANTE.

En un análisis topográfico de Steup [123] detallado del patrón de diseminación linfática en 605 casos de cáncer de recto, 285 casos (47%) presentaron metástasis en los ganglios linfáticos. De este total, el 71,5% fue a nivel mesentérico, 21,5% laterales y mesentéricos, y sólo el 4,7% eran exclusivamente laterales, concluyendo que el estado ganglionar lateral es un reflejo de la condición de los ganglios linfáticos mesentéricos en general y que la evidencia de afectación ganglionar lateral puede ser un signo ominoso de la enfermedad avanzada con un pronóstico sombrío inherente.

Kusters y Van de Velde [136] revisaron 351 pacientes operados por carcinoma rectal en o por debajo de la reflexión peritoneal en el Centro Nacional del Cáncer en Tokio. La cirugía estándar TME se realizó para T1 y T2 ($n = 145$), y TME junto con cirugía preservadora de los nervios autonómicos (NSEL) para T3 y T4. Señalaron que en general no hubo afectación ganglionar en el 42% de los casos, y que la participación de los ganglios laterales tuvo lugar en el 10% de las ocasiones, por tanto existía un “salto” a los ganglios laterales sin afectarse los mesorrectales. Las tasas de recidiva local fueron del 6,6%, mientras que para pacientes con ganglios positivos la diferencia entre la NSEL uni y bilateral fue significativa (32% vs 14%, respectivamente).

1.5.2.5. RECIDIVA LOCAL TRAS RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

Varios autores han informado de los efectos de la radioterapia intraoperatoria (IOERT) con o sin irradiación externa preoperatoria y tras resección quirúrgica en pacientes con cáncer localmente avanzado o recurrente. Calvo y cols. [137] analiza el efecto de la quimiorradioterapia preoperatoria en el riesgo de recurrencia de la anastomosis, analizando la extensión inicial del tumor y la sección quirúrgica distal, de un total de 180 pacientes la recurrencia a nivel de la anastomosis fue diagnosticada en 9 pacientes (5%), no observándose correlación estadística con el downstaging (T o N), los efectos de downsizing o con la distancia desde el límite inferior de la lesión residual al margen distal.

Kusters y cols [138] ha analizado detalladamente los patrones de recidiva tras tratamiento multimodal, la tasa de recurrencia local a 5 años fue del 13,2% (7,5% después de resecciones R0). Los sitios más frecuentes eran a nivel presacro (44%), recurrencias anteriores (21%), la propagación lateral fue la de menor frecuencia (10%). Alrededor del 50% de las recurrencias locales aparecieron en el campo de la IOERT, sobre todo cuando se realizaba dorsal (75%), la hipótesis planteada ha sido que la migración de las células tumorales restantes al espacio presacro explicaría la ocurrencia de esta recurrencia local [139].

1.5.3. CARACTERÍSTICAS DIAGNÓSTICAS DE LA RECIDIVA PÉLVICA.

Además de considerar el estado general, la evaluación de la recidiva pélvica deberá estar enfocada al diagnóstico y clasificación anatómica precisa y a descartar la existencia de metástasis a distancia, ya que su presencia descartaría la posibilidad de una resección quirúrgica curativa. Siempre que sea posible se realizará una rectoscopia para evaluar la localización y fijación del tumor. También es recomendable realizar una colonoscopia completa para descartar tumores colónicos sincrónicos a la recidiva local y obtener biopsias para el diagnóstico de confirmación en aquellas recurrencias que sean intraluminales.

Para estadificar la recidiva local e identificar posibles recurrencias sistémicas se realizarán pruebas de imagen radiológicas. La ecografía endorrectal podría diferenciar la fibrosis y la recurrencia, pero tiene limitaciones por la desestructuración de los tejidos tras la cirugía y radioterapia [140].

Una de las pruebas más útiles es la TC toracoabdominopélvica que tiene una sensibilidad del 70% y una especificidad de 85% aunque tiene dificultades para predecir la infiltración de estructuras vecinas [141]. Aunque la TC no puede diferenciar entre la fibrosis y el tumor, sí puede predecir con precisión la operabilidad en un 85%¹⁶. Además ayuda a detectar enfermedad metastásica en el abdomen y el tórax [142].

Aunque la RMN pélvica y la PET no se recomiendan para el seguimiento rutinario de los pacientes intervenidos de cáncer de recto, se ha visto que pueden llegar a ser de gran

ayuda cuando existe una sospecha de recurrencia local [143]. La RMN pélvica es más exacta y se piensa que es mejor que la TC para la identificación de órganos pélvicos, la capacidad de diferenciar tejidos blandos mediante las diferentes densidades le proporciona una sensibilidad superior a la TC. Permite diferenciar entre tejido normal, cicatricial y tumoral. La RMN no es tan precisa para la reestadificación tras tratamiento neoadyuvante por la dificultad que conlleva la evaluación de tejidos irradiados previamente. También tiene menor sensibilidad para la evaluación de la pared ósea pélvica.

La PET-TC tiene una mayor sensibilidad y especificidad para la identificación de las metástasis y la evaluación de la recidiva local respecto a la PET [143]. La precisión de la PET en la detección de la recurrencia local en la pelvis previamente irradiada es del 87% [144]. Es especialmente valiosa para las recurrencias ganglionares. En algunos casos seleccionados con hallazgos de la PET indicativos de recurrencia se podría considerar la cirugía incluso si no hay biopsia confirmatoria. La PET-TAC tiene también sus limitaciones, una de ellas es la cercanía a la vejiga, ya que la captación fisiológica de FDG por este órgano altera la precisión; también tendrá dificultades en la detección de recidivas de pequeño tamaño con baja actividad metabólica, como lo son los tumores mucinosos.

Siempre que sea posible, habrá que obtener una confirmación histológica de la recidiva previa a la cirugía. La biopsia se puede realizar por colonoscopia si la recidiva es intraluminal, o por punción guiada por TC si no es posible realizarla mediante colonoscopia. La interpretación de estas muestras puede resultar dificultosa dado que muchas veces son pacientes previamente irradiados.

Ante ausencia de histología de malignidad habrá que plantear una exploración quirúrgica con posible resección en pacientes con PET-TC sospechosa de malignidad y en lesiones que en el seguimiento han aumentado de tamaño [145].

1.5.4. RESCATE QUIRÚRGICO.

La recurrencia locorregional (RLR) o pélvica aislada del cáncer de recto tras una resección curativa continúa siendo un grave y frustrante problema para pacientes y cirujanos, donde la única opción curativa será la realización de una cirugía de rescate

[145]. Las dos principales razones para este abordaje radical son por un lado las desastrosas consecuencias sintomáticas del cáncer pélvico incontrolado (principalmente dolor y tenesmo), sólo parcial y temporalmente paliado con radioterapia, y por otro que muchas de estas recidivas locales permanecerán localizadas exclusivamente en la pelvis, sin enfermedad diseminada. [146].

En los últimos años la incidencia de RLR ha disminuido gracias a los avances en el tratamiento quirúrgico del cáncer de recto y en la utilización neoadyuvante de la radio y quimioterapia, que aportan un mejor control locorregional de esta enfermedad. Por otra parte se observa además un sutil cambio en la distribución de las recidivas locorregionales en relación a su localización dentro de la pelvis [124, 139, 148]. En términos generales en los años previos a la cirugía con escisión mesorrectal total las formas de recurrencias pélvicas eran centrales (perianastomóticas y anteriores) y tras los tratamientos adyuvantes combinados predominan las formas laterales y posteriores (presacras).

No obstante la RLR mantiene unas tasas que oscilan entre el 2,6 y el 32%, dependiendo tanto de factores del tumor primario como terapéuticos (estadio, márgenes, calidad de la cirugía, etc.). El 70% de estas recurrencias ocurre en los primeros 2 años tras la cirugía del tumor primario. La supervivencia media de los pacientes tras el diagnóstico de la recidiva sin recibir ningún tratamiento es de 6-7 meses, con una supervivencia a 5 años menor al 5% y una morbilidad importante [148]. Según el estudio de Calvo y cols [150] el estado de los márgenes, la fragmentación del tumor, la radioterapia externa y el intervalo libre de recidiva son factores dominantes para la recurrencia locorregional.

El único tratamiento con beneficio curativo será la resección quirúrgica radical, con mejores resultados si se asocia a un tratamiento multimodal con quimiorradioterapia [104,145, 147]. Por esa razón será muy importante la formación y evaluación de los casos por equipos multidisciplinares, compuestos por diferentes especialistas con experiencia en la evaluación y tratamiento de la enfermedad. A pesar de ello la resección de la RLR del cáncer de recto no tiene la misma aceptación que la resección de las metástasis hepáticas o pulmonares de origen colorrectal por la percepción de que la morbimortalidad y las secuelas asociadas a esta cirugía parecen excesivas.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS.

*“De la mar al precepto,
del precepto al concepto,
del concepto a la idea
¡oh, la linda tarea!,
de la idea a la mar.
¡Y otra vez a empezar!”*

ANTONIO MACHADO (1875-1939).

Poeta y profesor, el más joven representante de la Generación del 98.

2.1. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO.

El carcinoma de recto oligo-recurrente limitado a la pelvis tiene una incidencia aproximada del 10-20% de los pacientes sometidos a resección por carcinoma del recto. La recurrencia pélvica aislada es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y suele tener lugar dentro de los 2 primeros años tras la resección quirúrgica. Mientras la sintomatología por la recurrencia oncológica pélvica aparece, la TC se ha demostrado que es un método sensible para determinar tanto la presencia como el grado de alteración morfológica pélvica en el paciente. La claridad con la que la TC puede analizar la anatomía pélvica sugiere la posibilidad de la detección de oligo-recurrencias de pequeñas dimensiones antes del desarrollo de síntomas.

La cirugía radical del cáncer de recto localmente avanzado, después de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia, induce cambios en la anatomía-radiológica de la pelvis de interpretación compleja y con interés clínico-evolutivo. Las alteraciones pélvicas en el seguimiento son categorizables por sus características radiológicas (mediante tomografía computerizada) y su patrón sintomático. La hipótesis de nuestro estudio evalúa la factibilidad de establecer categorías clínico-radiológicas, con valor predictivo pronóstico oncológico, de las alteraciones de la pelvis posterior tras el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado con alto estrés tisular.

2.2. OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

1. Analizar las características anatomo-radiológicas de la pelvis posterior en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en estado post-neoadyuvancia y post-resección radical.

1.1. Establecer categorías de características radiológicas comunes mediante imagen de tomografía computerizada.

1.2. Correlacionar los cambios radiológicos con parámetros clínicos-terapéuticos.

2. Estudiar el patrón evolutivo clínico-radiológico.

2.1. Evaluar las características de los cambios de imagen en el seguimiento a largo plazo con control oncológico.

2.2. Identificar las características de los cambios de imagen propios de la oligo-progresión por cáncer de recto.

3. Detectar posibles factores de riesgo (clínicos, patológicos y terapéuticos) que puedan tener influencia en la aparición de la alteración anatomo-radiológica presacra, en la recidiva presacra y en la supervivencia.

4. Calcular y analizar la supervivencia en cada una de las formas de alteración definida en el espacio posterior pélvico y comparar la supervivencia en cada uno de los grupos en función de distintos factores pronósticos.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

“ Observar sin pensar es tan peligroso como pensar sin observar”.

SANTIAGO RAMÓN Y CAJAL (1852-1934).
Premio Nobel de Medicina en 1906 por sus
investigaciones sobre las neuronas.

3.1. METODOLOGÍA.

3.1.1 . DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se ha diseñado un estudio epidemiológico observacional descriptivo de una cohorte institucional. Nuestra cohorte está constituida por los pacientes tratados de manera consecutiva de cáncer de recto localmente avanzado en el periodo comprendido entre 1995 y 2010, sometidos a tratamiento neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante (en aquellos casos donde así se consideró).

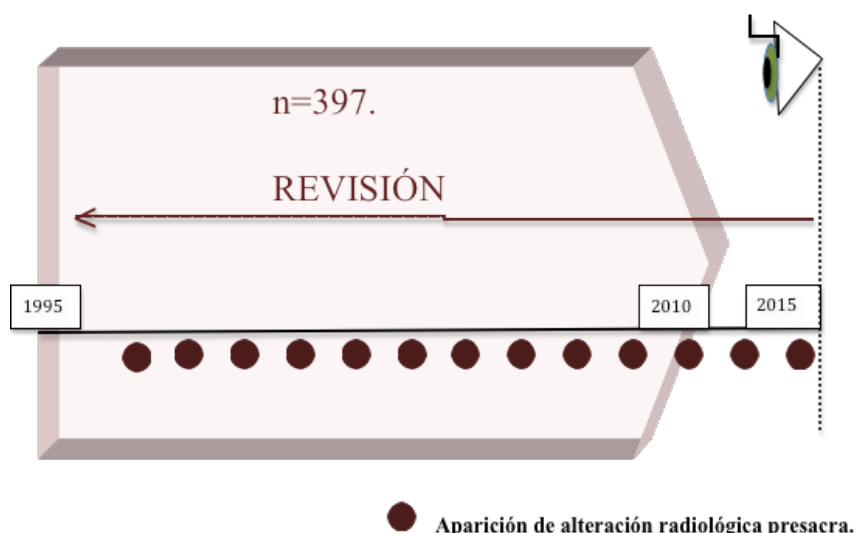


Figura 3.1. Diseño del estudio.

3.1.2. ÁMBITO.

- INSTITUCIÓN: Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid).
- SERVICIOS MÉDICO-QUIRÚRGICOS IMPLICADOS:
 - Oncología Radioterápica.
 - Radiodiagnóstico.
 - Cirugía General y del Aparato Digestivo.
 - Oncología Médica.
 - Anestesia y Reanimación.
 - Anatomía Patológica.

3.1.3. POBLACIÓN.

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0/+ M0) evaluados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Servicio de Oncología Radioterápica), que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante y resección quirúrgica.

3.1.4. MUESTRA.

Para obtener la muestra se utilizó una técnica de muestreo consecutivo no aleatorizado, mediante la cual todos los pacientes remitidos al Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Comité de Tumores y/o Servicio de Oncología Radioterápica) con diagnóstico histológico confirmado que cumplieran todos los criterios de inclusión y no presentaran ninguno de los criterios de exclusión, fueran incluidos sucesivamente.

3.1.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- . Mayores de 18 años.
- . Diagnóstico de adenocarcinoma primario de recto, confirmado histológicamente.
- . Localizado entre 0 y 15 centímetros del margen anal.
- . No evidencia clínica ni radiológica de metástasis sistémicas.
- . Estadío clínico tumoral, establecido mediante los métodos diagnósticos realizados en cada caso, debían de incluirse en las categorías T3-4 Nx M0 ó Tx N+ M0, de acuerdo con el sistema de estadificación TNM de la AJCC, 6ª Edición (vigente hasta 2009) o 7ª Edición (desde 2009).
- . Aceptable estado general, ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 a 2 o escala de Karnofsky $\geq 60\%$, así como una esperanza de vida superior a los 3 meses.
- . Firma del consentimiento informado del tratamiento propuesto por escrito.

3.1.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- . No fueron considerados criterios absolutos de exclusión los pacientes de edad avanzada ni la presencia de comorbilidad severa, siempre que no contraindican una intervención quirúrgica con carácter oncológico radical.
- . Enfermedad/es maligna/s previa o concurrente, excepto carcinoma basocelular.
- . Recidivas de carcinoma de recto previamente tratado.
- . Haber recibido quimioterapia y/o radioterapia pélvica.
- . Embarazo o mujeres en periodo de lactancia.

3.1.5. PERIODO DE ESTUDIO.

El periodo de reclutamiento fue de Diciembre de 1994 hasta Agosto de 2010. Se actualizaron los datos de seguimiento por última vez en Septiembre de 2015 para proporcionar los datos del análisis de supervivencia lo más actualizados.

3.1.6. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES.

La base de datos que se ha configurado para este estudio recoge un total de 90 variables por paciente, las cuales describían los parámetros clínicos, diagnósticos, terapéuticos y evolutivos especialmente relevantes para el análisis de los datos. (Anexo I).

Se han categorizado sistemáticamente de forma excluyente la mayoría de variables para evitar la aparición de errores sistemáticos en la recogida de datos. Los datos desconocidos fueron catalogados como “valor perdido”, definido en las variables cuantitativas como un espacio en blanco y en las cualitativas como una categoría independiente.

3.1.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El programa utilizado para el análisis estadístico de los datos fue **SPSS 15.0** para Windows (versión 15.0.1).

El análisis estadístico comprende una primera parte descriptiva, en la que se detallan las características y la distribución que adoptan las distintas variables incluidas en la base de datos (sociodemográficas, diagnósticas, de los tratamientos realizados, complicaciones derivadas de los mismos, de la recidiva y su tratamiento, y de la situación actual del paciente).

En un segundo tiempo se realiza un análisis descriptivo de las alteraciones radiológicas aparecidas en el espacio presacro durante el seguimiento, momento de aparición, técnica de diagnóstico, sus características (presencia de líquido, carácter infiltrativo, presencia de gas), volumen, su evolución y desaparición, si la hubiera.

Finalmente se intenta formular una hipótesis de posibles factores de riesgo en la aparición de alteraciones radiológicas en el área presacra para establecer un modelo predictivo y generar un normograma que guíe las decisiones asistenciales en los pacientes en seguimiento tras tratamiento de cáncer de recto localmente avanzado post-neoadyuvancia, cirugía radical +/- quimioterapia adyuvante.

En las variables cuantitativas, la normalidad se verificó mediante la prueba de Shapiro-Wilks en caso de muestras inferiores a 50 pacientes o de Kolmogorov-Smirnov en muestras mayores de 50 pacientes. Las variables cuantitativas con distribución normal se presentaron como media y desviación típica; y las que no, como mediana y rango intercuartil (P75-P25). La comparación de grupos independientes se realizó mediante prueba t de Student si la variable dependiente seguía una distribución normal, y mediante prueba U de Mann-Whitney en caso de no seguir la normal.

En cuanto a las variables cualitativas, los resultados se presentaron como recuentos absolutos y porcentajes. La asociación entre dos variables cualitativas dicotómicas se

estudió mediante prueba de Chi-cuadrado, si la frecuencia esperada en todas las casillas no era inferior a 5, y prueba exacta de Fisher, en caso contrario. Para variables policotómicas se utilizó únicamente el test de Chi-cuadrado.

Posteriormente, se realizó un análisis mediante regresión logística univariante de los factores clínicos, patológicos y terapéuticos, que pudieran tener influencia en la aparición de alteraciones radiológicas en el espacio presacro y en la supervivencia. Las variables que mostraron diferencias significativas en el análisis univariante se analizaron mediante el método de análisis de factores múltiples de Cox.

El cálculo de probabilidad de supervivencia se realizó mediante el método de Kaplan-Meier. La comparación de supervivencia entre grupos en función de distintos factores pronósticos se realizó mediante la prueba de rangos logarítmicos (log-rank test).

La supervivencia global fue calculada desde la fecha del diagnóstico histológico, mientras que la supervivencia libre de enfermedad, y los intervalos libres de recidiva local y a distancia, fueron computados desde la fecha de la exéresis quirúrgica. Se consideraron censurados los pacientes que en el momento de la finalización del estudio se encontraban vivos sin enfermedad o aquellos que fallecieron sin evidencia de recidiva tumoral.

A efectos de cálculo de la supervivencia global, todos los fallecimientos, independientemente de su causa, fueron considerados eventos. En el cálculo de la incidencia acumulada de recidiva local y metástasis a distancia, se consideraron eventos aquellos casos en los que se documentó de forma fehaciente la recidiva o progresión de la enfermedad, mediante confirmación histológica y/o técnicas de imagen concluyentes.

Para estudiar la asociación de la probabilidad de supervivencia con distintas variables predictoras, cualitativas y cuantitativas, se utilizó el modelo de riesgos proporcionales de Cox, univariante primero, y multivariante a continuación. El modelo de Cox relaciona el riesgo relativo de muerte o de aparición de un evento (riesgo de aparición de alteración presacra), con los diferentes factores pronósticos seleccionados y calcula la

relación de riesgos (Riesgo Relativo o Hazard Ratio) y el intervalo de confianza del 95% para cada una de estas variables.

3.1.8. LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

Se aceptan como limitaciones de este trabajo las propias del tipo de estudio científico que se ha realizado. Se trata de un estudio descriptivo observacional, no aleatorizado, de una cohorte institucional; esto implica que exista un sesgo de medición e información y que la presencia de un factor de riesgo pueda ser debida al azar.

Para minimizarlos se han utilizado unos estrictos criterios de inclusión y exclusión durante el muestreo para una máxima homogeneidad en los pacientes incluidos, tanto en sus características clínico-demográficas como en su perfil pronóstico previo al tratamiento. Al tratarse de un estudio unicéntrico los elementos del proceso asistencial médico-quirúrgico y la infraestructura hospitalaria han sido los mismos para todos los pacientes.

Al tratarse de un estudio no aleatorizado existen probabilidades de una distribución inhomogénea de las variables con importancia pronóstica que conlleven a resultados distorsionados. Por ello, se ha llevado a cabo un análisis multivariante de los parámetros que pudieran verse potencialmente implicados en la evolución clínica de los pacientes, con el fin de controlar este sesgo.

Por último se ha realizado un control exhaustivo de la evolución clínica de todos los pacientes mediante supervisión y monitorización de las sucesivas revisiones médicas realizadas por los distintos estamentos profesionales médico-quirúrgicos hospitalarios (incluido soporte del Registro de Tumores), para reducir al máximo el porcentaje de pérdidas de pacientes en el seguimiento (<10%) y evitar así sesgos de información por la pérdida de casos no justificada.

3.1.9. ASPECTOS ÉTICOS

Este estudio se ha realizado de acuerdo a las normas de buena práctica clínica con plena aceptación de las normas éticas vigentes (Declaración de Helsinki, revisión de Brasil

2013) y respetando todos los aspectos establecidos en la legislación vigente en materia de investigación clínica:

- Convenio para la protección de los Derechos Humanos y la Dignidad del Ser Humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina. Convenio relativo a los derechos Humanos y la biomedicina. Firmado en Oviedo el 4 de abril de 1997 y publicado en el BOE el 20 de noviembre de 1999.
- Artículo 9 de la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal.
- Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. Se les solicitó a todos los pacientes consentimiento informado por escrito, previo al inicio de los tratamiento, donde se explicaba detalladamente en qué consistía el tratamiento, así como los efectos secundarios que podían aparecer, siendo condición *sine qua non* para poder ser incluidos.

3.2. ESTADIFICACIÓN Y EVALUACIÓN CLÍNICA.

Fue un requerimiento obligatorio en todos los pacientes la toma de biopsia y confirmación histológica, mediante estudio endoscópico (recto-sigmoidoscopia y/o colonoscopia). Con esta prueba se determinó la localización y extensión del tumor respecto al margen anal y se descartó la presencia de tumores sincrónicos en el colon.

La estadificación de la lesión tumoral y el estadio clínico ganglionar fueron evaluados mediante ecografía endorrectal (EER) y tomografía computerizada (TC). La TC toraco-abdomino-pélvica también sirvió para evaluar la presencia de afectación metastásica. De manera opcional se realizó RM pélvica para una mejor valoración de la extensión locorregional del tumor. En aquellos casos en los que la estadificación de las pruebas realizadas fue discordante, se consideró el estadio clínico mas desfavorable para determinar el diagnóstico clínico y estimar el pronóstico del paciente.

La tomografía por emisión de positrones (PET) se realizó de manera puntual en algunos casos para confirmar el estadio tumoral.

Una vez terminado el tratamiento preoperatorio y previamente a la cirugía, en torno a las 4-6 semanas, se efectuó una re-estadificación a los pacientes mediante ecografía endoscópica y/o RMN pélvica y TC toraco-abdomino-pélvico, para evaluar el grado de respuesta clínica obtenido con la neoadyuvancia y descartar la presencia de progresión local o a distancia.

3.3. PROTOCOLO DE TRATAMIENTO.

3.3.1. QUIMIOTERAPIA PREOPERATORIA y RADIOSENSIBILIZANTE.

Los pacientes incluidos en la muestra recibieron tratamiento de quimioterapia preoperatoria, siendo 3 los regímenes utilizados debido al largo período de estudio y reclutamiento. Los diferentes regímenes siguen el protocolo decidido por el hospital y son los adaptados a la práctica clínica imperante en un período concreto:

- desde 1995 a marzo de 1998: esquema 5-FU en infusión continua intravenosa, dosis de 500-1000mg/m², diariamente los días 1 al 4 y 21 al 24 de radioterapia.
- desde 1998 a 2007: esquema fluoropirimidina oral, Tegafur a dosis altas (400mg/8horas, 1200mg/día, vía oral), todos los días de irradiación, incluyendo fines de semana.
- desde marzo de 2001 a diciembre de 2010, en el contexto de un estudio prospectivo clínico, recibieron 30 días antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia de inducción según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), con un intervalo de 15 días entre ambos, es decir, los días 1-2 y 15-16 del programa global del tratamiento quimiorradioterápico:

Día 1:

- ✓ 85 mg/m² de Oxaliplatino en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 200 mg/m² de Leucovorin en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- ✓ 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h.

Día 2:

- ✓ 200 mg/m² de Leucovorin en 250 ml de S.G. 5%, en infusión iv. de 2 h.
- ✓ 400 mg/m² de 5-Fluoracilo en bolo iv.
- ✓ 600 mg/m² de 5-Fluoracilo en infusión continua iv de 22 h. Junto con el tratamiento citostático, se aplicaron fármacos antieméticos de forma profiláctica según el protocolo institucional vigente.

La radioquimioterapia con Tegafur comenzaba inmediatamente después de completar el segundo ciclo de FOLFOX-4.

3.3.2. RADIOTERAPIA EXTERNA PREOPERATORIA.

El tratamiento de radioterapia preoperatoria consistió en la aplicación de 45 a 50.4Gy durante 5 a 6 semanas con un fraccionamiento convencional de 1.8Gy, 5 días a la semana, de lunes a viernes. El tratamiento se realizó en posición de decúbito prono, se emplearon haces de fotones de alta energía obtenidos de un acelerador lineal de electrones (15MV en la inmensa mayoría de pacientes y 6MV en pacientes con pelvis de tamaño reducido) y habitualmente mediante 4 campos convergentes opuestos, isocéntricos y conformados para generar el volumen blanco, cuyas incidencias fueron anterior, posterior, lateral derecho e izquierdo. Aunque se individualizaron los parámetros técnicos de irradiación, los criterios oncológicos radioterápicos fueron acordados entre los especialistas encargados de la patología.

La simulación convencional y la verificación de los campos se realizó con contraste digestivo en todos los pacientes. Una vez procesadas las imágenes, se usaron criterios estándar para definir los volúmenes de tratamiento (GTV, CTV, y PTV), así como los órganos de riesgo (OR), idénticos para todos los pacientes incluidos en el estudio, según normativa internacional ICRU-62:

- GTV (*Gross Tumor Volume*): Tumor macroscópico demostrable.
- CTV (*Clinical Target Volume*): GTV + Enfermedad subclínica.

- ITV (*Internal Target Volume*): CTV + Internal Margin (margen de seguridad interno).
- SM (*Set up Margin*): Margen de seguridad por incertidumbres en el tratamiento.
- PTV: ITV + SM.
- OR: Órganos de riesgo.

El PTV resultante del proceso de contorno y delimitación del volumen blanco, debía incluir la enfermedad rectal primaria, las áreas de drenaje linfático regional pélvico, el mesorrecto, la región presacra y perineal y el esfínter anal en los tumores con límite inferior por debajo de los 5 centímetros desde el margen anal.

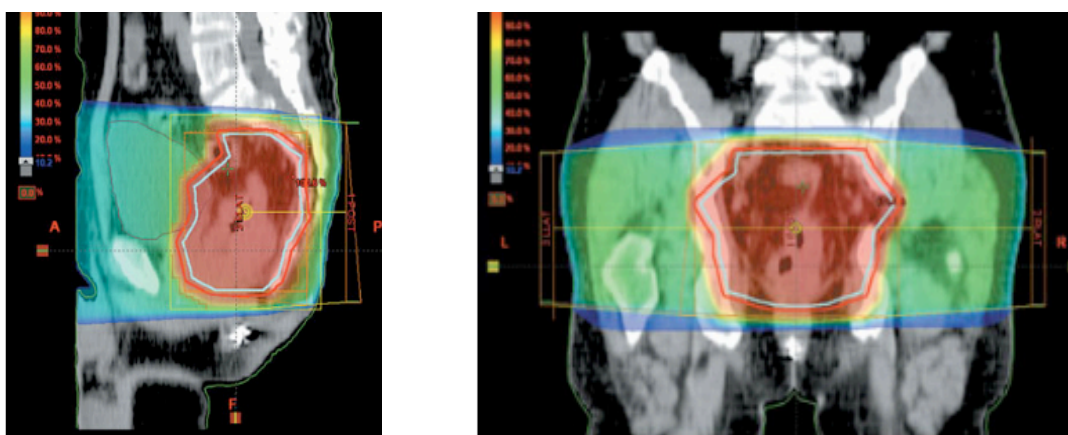


Figura 3.2. Límites anatómicos recomendados de los campos de irradiación.

La planificación dosimétrica e informes con los histogramas dosis volumen tanto del PTV como de los órganos de riesgo se realizaron por los especialistas de Radiofísica Hospitalaria, ajustándose a la normativa ICRU, admitiéndose inhomogeneidades de dosis en el PTV entre el -5% y +7% del total de la dosis prescrita.

El ajuste de los dispositivos de colimación se realizó de forma automática a 0.7cm. del PTV definido. La conformación individualizada de los campos se llevó a cabo mediante el uso de bloques de material de alta absorción de radiación o dispositivos de colimación multilaminas automatizados (MLC: *Multileaf Collimator*) en función del acelerador lineal utilizado. La verificación del posicionamiento durante el tratamiento se realizó semanalmente mediante la comparación de placas radiográficas obtenidas en la

unidad de tratamiento y la radiografía digital reconstruida a partir de las imágenes de la TC (DRR: *Digital Reconstructed Radiograph*).

3.3.3. CIRUGÍA RADICAL.

La resección quirúrgica radical se programó a las 4–6 semanas de finalizar el tratamiento de quimiorradiación neoadyuvante. Participaron un total de tres equipos quirúrgicos diferentes según decisión institucional y disponibilidad. El tipo de procedimiento quirúrgico (amputación abdomino-perineal, resección anterior ultrabaja, resección anterior o anterior baja, resección endorrectal o exenteración) se decidió según criterio del cirujano tratante pero asegurando siempre márgenes de resección suficientes. La escisión mesorrectal total no se exigía pero era enérgicamente recomendada.

La técnica laparoscópica se comenzó a implementar en el hospital a partir de 2006, por lo que su empleo a partir de esa fecha fue decisión del equipo quirúrgico encargado de la resección.

El riesgo quirúrgico, la necesidad de transfusión y el tiempo de cirugía fue registrado por el equipo anestésico-quirúrgico en el parte de quirófano y archivado en la historia del paciente.

3.3.4. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IOERT)

La radioterapia intraoperatoria (IOERT) sobre la región presacra se estableció como forma de sobreimpresión ultraselectiva de este área anatómica, tras observarse un alto riesgo de recaída y mayor dificultad en el rescate. La incorporación dentro del protocolo para el tratamiento del cáncer de recto locamente avanzado de esta técnica incrementó el aporte del Servicio de Oncología Radioterápica del hospital en la patología. En el período 1995-2010 existían dos aceleradores lineales de electrones (modelo SL-18 de Philips y PRECISE de Elekta) dedicados a la técnica de radioterapia intraoperatoria cuando era necesaria. El paciente se transportaba tras la resección quirúrgica desde el quirófano, ubicado en el mismo área, hasta la unidad de tratamiento bajo supervisión médico-anestésica.

Para el procedimiento de radioterapia intraoperatoria se emplearon aplicadores de distintos diámetros (oscilaban entre los 5 y los 10 cm) y con distintos biseles (de 0°, 15°, 30° y 45°). El aplicador elegido era el más grande posible que se adaptara de la manera más correcta al marco interior cóncavo de la pelvis menor (espacio presacro) y que permitiera excluir de su interior (área de tratamiento) todos los órganos o tejidos de riesgo desplazables. Las dosis empleadas se decidía según criterio del Oncólogo Radioterápico basándose en la existencia de residuo tumoral, dosis de radioterapia externa previa o sospecha de margen afecto. Así la dosis variaba entre los 10 y los 15Gy, si existía tumor residual macroscópico o margen afecto (R2) la dosis administrada era de 15Gy, si la sospecha era de residuo microscópico (R1) 12.5Gy y si las posibilidades de enfermedad residual era mínima la dosis administrada era de 10Gy.

Antes de realizar el procedimiento de radioterapia intraoperatoria se identificaban estructuras de riesgo y dosis limitantes para protegerlas. Se realizó una hemostasia minuciosa para evitar el efecto bolus durante la radiación.

En todos los casos se registraron las características del transporte, posicionamiento del aplicador, desplazamiento de los órganos y tejidos sanos, los cálculos dosimétricos, las unidades de monitor administradas y el resto de parámetros técnicos del tratamiento intraoperatorio con electrones. El equipo de anestesia pudo controlar en todo momento mediante circuito cerrado de televisión las posibles alteraciones en la monitorización del paciente durante el proceso. Cada procedimiento fue meticulosamente documentado con impresos individualizados, registro fotográfico y grabación de vídeo. Toda la información generada fue archivada en la historia del paciente y en el propio archivo del programa de IOERT del Servicio de Oncología Radioterápica.

3.3.5. EVALUACIÓN DE RESPUESTA PATOLÓGICA.

Todos los especímenes quirúrgicos se enviaron en fresco al Departamento de Anatomía Patológica del Hospital General Universitario Gregorio Marañón. El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó de manera prospectiva.

Los parámetros evaluados incluyeron:

- descripción macroscópica de la lesión neoplásica, tamaño del tumor o residuo tumoral en caso de haberlo, localización en la pared rectal y grado de afectación circunferencial.
- análisis de la calidad de la escisión mesorrectal, descripción del estado de los tejidos perirrectales y medida de la distancia a los márgenes de resección superior e inferior , identificación del número y aspecto de los ganglios linfáticos perirrectales aislados.
- descripción de la afectación ganglionar, su número, tamaño y estado de cada uno de los ganglios resecados.
- descripción microscópica de las características tumorales, grado histológico, afectación perineal, linfático y/o vascular.
- descripción de los márgenes quirúrgicos en dirección radial y longitudinal (proximal y distal) .
- grado de regresión tumoral; TRG 0: Ausencia de respuesta al tratamiento neoadyuvante, TRG 1-2: Tejido tumoral dominante y signos de fibrosis variables (<50%), TRG 3: Escasas células tumorales y fibrosis (>50%) +/- sustancia mucoide, TRG 4: No hay células tumorales, solo tejido fibrótico *ypT0*.

3.3.6. COMPLICACIONES POSTQUIRÚRGICAS.

Las complicaciones postoperatorias se definieron como una desviación del curso postoperatorio normal y se consideraron importantes por las consecuencias negativas, no sólo a corto plazo sino en los resultados oncológicos y en la supervivencia.

Se detectaron tras la cirugía las complicaciones durante el primer mes y se calculó la estancia hospitalaria postoperatoria.

Las distintas complicaciones que aparecieron se dividieron en dos grupos: aquellas en relación directa con la resección y extirpación tumoral (complicaciones quirúrgicas) y aquellas en relación con la respuesta sistémica inflamatoria o procesos no quirúrgicos concurrentes (complicaciones médicas).

Definimos cada una de ellas como sigue:

- QUIRÚRGICAS:

- . Infección del área quirúrgica: presencia de pus en la herida profunda o superficial o descarga espontánea que requirió de drenaje.
 - . Fuga anastomótica o dehiscencia de la herida: defecto anastomótico con separación profunda o superficial de la herida; con o sin datos de respuesta inflamatoria sistémica.
 - . Sangrado del área quirúrgica: Hemorragia procedente de la herida quirúrgica profunda.
 - . Fístula: anormal conexión (trayecto fistuloso) entre dos órganos, o áreas que en situación de normalidad no están conectadas, secundarios por daño quirúrgico o por colección infecciosa (absceso).
 - . Íleo paralítico: fallo transitorio en la actividad propulsiva normal del tubo digestivo.
 - . Perforación intestinal: pérdida de continuidad de algún tramo del intestino grueso o delgado, en nuestros pacientes de causa iatrogénica.
- MÉDICAS:
- . Neumonía, arritmias, trombosis venosa profunda, trombosis pulmonar, retención aguda de orina, infección del tracto urinario, isquemia miocárdica, isquemia intestinal, etc.

Se reseñó para el posterior análisis el tratamiento de cada una de las complicaciones: conservador o quirúrgico.

3.3.7. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

El tratamiento adyuvante con quimioterapia no era obligado, pero estaba expresado en el protocolo en función de la respuesta tumoral descrita por el anatomopatólogo tras la cirugía. Cuando la pieza quirúrgica presentaba enfermedad residual el paciente era candidato a recibir quimioterapia postoperatoria, mientras que en los pacientes con respuesta patológica completa podía ser omitida. La decisión en base a lo anterior y a las comorbilidades aportadas por los tratamientos previos era a criterio del médico responsable.

Dependiendo del período de tratamiento, al igual que ocurría con la quimioterapia preoperatoria, los esquemas cambiaron. Desde 1995 a 2006 recibieron quimioterapia adyuvante siguiendo el esquema de la Clínica Mayo (5-FU 425 mg/m² y Leucovorin 20 mg/m² en bolus iv. los días 1–5, repetido cada 21 días). De 2001 a 2010, en el contexto de un estudio prospectivo del Hospital General Universitario Gregorio Marañón los pacientes recibieron esquema FOLFOX4. Otros esquemas empleados fueron Capecitabina en monoterapia y XELOX (capecitabina y Oxaliplatino).

3.3.8. EVALUACIÓN DE LOS EFECTOS ADVERSOS.

Durante el tratamiento neoadyuvante todos los pacientes fueron valorados semanalmente mediante revisión médica, consistente en anamnesis, exploración física y analítica sanguínea. Se realizaron otras pruebas para ampliación diagnóstica (Rx. de tórax, de abdomen, TC de abdomen y pelvis) en caso que la sintomatología y clínica del paciente en ese momento lo justificara. Los datos obtenidos en cada una de las valoraciones fueron recogidos y clasificados según el criterio y terminología común para definir los efectos secundarios adversos para el Instituto Nacional Del Cáncer (*Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE v3.0) del *National Cancer Institute* (NCI))[151].

3.4. EVALUACIÓN DE LA RECIDIVA.

A todos los pacientes se les realizó seguimiento clínico y radiológico para detectar la existencia de posibles recurrencias de la enfermedad a distancia o locorregional tras finalizar el tratamiento adyuvante (en aquellos que lo recibieron) o quirúrgico (en lo que no recibieron quimioterapia postoperatoria).

El protocolo de seguimiento que se cumplió está descrito en las *Guías de Diagnóstico y Tratamiento de los Tumores Malignos del Hospital General Universitario Gregorio Marañón*; durante los dos primeros años el seguimiento se realizó cada 3-6 meses, posteriormente cada 6 meses hasta completar un total de 5 años y a partir del 5º año las revisiones se realizaron de manera anual.

El control en consulta debía de incluir:

- ANAMNESIS Y EXPLORACIÓN FÍSICA COMPLETA.
- ANALÍTICA COMPLETA CON MARCADORES TUMORALES.
- TC TORACO-ADBOMINO-PÉLVICO, para descartar recaídas locorregionales o a distancia. En función de disponibilidad, a los 6 meses y a los 12 meses de la cirugía en el primer año (salvo necesidad de descartar complicaciones agudas), posteriormente anual.
- COLONOSCOPIA: anualmente (salvo si preoperatorio obstructivo que se realizaría cada 6 meses).
- RECTOSCOPIA: cada 6 meses durante 5 años en pacientes con resección anterior baja.
- RMN PÉLVICA: Opcional, según disponibilidad, en caso de recomendación por el Sº de Radiodiagnóstico ante hallazgos en TC sospechosos de recidiva o que precisaran mayor información para un correcto diagnóstico.
- PET-TAC, no recomendado de rutina, en caso de necesidad de confirmación de recidiva, según indicaciones del Sº de Radiodiagnóstico.

3.4.1. RECIDIVA SISTÉMICA.

Ante la aparición de una recidiva sistémica en el TC de reevaluación el especialista aportó las características del tipo de recidiva, si se trataba de una recidiva exclusivamente a distancia o mixta (local y a distancia). En caso de que se tratara de una recidiva mixta se valoró si ambas, locorregional y a distancia, se presentaron sincrónica o metacrónicamente. Se valoró la localización de las metástasis (en una sola localización o en varias), el número, y se concretaron los lugares (múltiples, pulmonares, hepáticas, ganglionares, óseas, peritoneales y cerebrales). La fecha de recaída fue registrada para el cálculo del período libre de recaída de la enfermedad.

Si en los resultados de la prueba diagnóstica de la recidiva a distancia no había dudas sobre la misma no se realizaba ninguna otra prueba. En caso de tratarse de una recaída tras un largo período libre de enfermedad y/o exclusivamente ubicada en una localización susceptible de biopsia se realizó esta para tener confirmación histológica. En

caso de imágenes altamente sospechosas, siguiendo las indicación del radiólogo especialista se pudo solicitar alguna otra prueba de imagen de para complementar la información (RMN pélvica, RMN hepática, PET-TAC, rastreo óseo, TAC craneal, etc.).

Realizado el estudio de reestadificación, con o sin confirmación histológica, el caso se presentó en “Comité de Tumores”. El Comité de Tumores estaba formado por un equipo multidisciplinar de especialistas en la patología del cáncer de recto (cirujanos, oncólogos radioterápicos, radiólogos, oncólogos médicos y anatomopatólogos) para la toma de una decisión consensuada de tratamiento. La elección del tratamiento dependió de la extensión, la localización de la recidiva sistémica y la situación basal del paciente. Se recurrió a la cirugía cuando se apostó por un rescate radical. Se empleó la cirugía sola o seguida de quimioterapia en caso de metástasis única o enfermedad oligometastásica y alta probabilidad de segunda recaída, radioterapia y quimioterapia paliativa o únicamente quimioterapia. La decisión de realizar manejo paliativo se acordó si la realización de un tratamiento suponía un riesgo importante para el paciente, este se negara o con enfermedad con pronóstico infausto.

3.4.2. RECIDIVA LOCAL.

Durante el período de seguimiento la aparición de recidivas locales también se contempló. Las recidivas locales podían ser diagnosticadas tras la realización de una prueba de imagen rutinaria de revisión, clínicamente asintomáticas o tras la solicitud de la prueba de imagen ante clínica sospechosa de recidiva.

Se realizó como primera prueba de elección para descartar la recidiva local un TC toraco-abdomino-perineal. Las características de los hallazgos encontrados fueron valorados por el Servicio de Radiodiagnóstico. Sus valoraciones definieron el momento de la recidiva local. En caso de necesidad de confirmación histológica, la biopsia o una segunda prueba de imagen de confirmación se realizaría. En caso de que se tratara de una recidiva mixta se valoró si ambas, locorregional y a distancia, se presentaron de forma sincrónica o metacrónica.

Para realizar una correcta clasificación y sistematización de la recidiva local se empleó la clasificación del Memorial Sloan Kettering [122] que define cuatro localizaciones posibles de recaída local: central (local, tras resección transanal; axial anastomótica, tras resección anterior; axial perineal tras resección abdominoperineal), posterior (si afectación del espacio presacro o coxis), anterior (cuando existió invasión de los órganos urogenitales o ginecológicos) y lateral (si existió infiltración de las estructuras linfovasculares y osteoligamentosas de las paredes laterales de la pelvis).

Se tomó la fecha del TC donde se presentaba la sospecha de recurrencia local como fecha diagnóstica de la recaída local para el posterior cálculo de la supervivencia libre de recaída local.

Todos los datos clínicos y radiológicos fueron recogidos durante la anamnesis y tras los resultados de las pruebas diagnósticas en la historia clínica del paciente. Si existió clínica, se realizó una descripción minuciosa de la sintomatología (dolor, hemorragia, tenesmo, fístula, infección, obstrucción intestinal, o combinación de más de un síntoma). Se administró a los pacientes con clínica secundaria a la afectación por recurrencia, cuidados médicos y de enfermería para un mayor control de los síntomas.

Tras el estudio diagnóstico de la recaída local el caso fue presentado en el Comité de Tumores para decisión consensuada del tratamiento por parte de los especialistas en la patología.

Las opciones de tratamiento dependieron de la extensión, la localización de la recidiva local, la presencia o no de recidiva sistémica y la situación basal del paciente. Ante recidivas locales únicas se optó preferentemente, salvo contraindicación o negativa del paciente, por la cirugía de rescate, acompañado o no de radioterapia intraoperatoria, previa valoración por parte del Servicio de Oncología Radioterápica. En caso de recidiva local y sistémica de manera sincrónica el tratamiento varió según la extensión, planteando el rescate quirúrgico de ambas, con o sin posterior quimioterapia sistémica, la quimioterapia exclusiva o el tratamiento paliativo.

3.4.3. RECIDIVA PRESACRA.

Como hemos mencionado, se hizo un registro de las recidivas sistémicas y locales. Entre las recidivas locales se realizó un estudio en profundidad de las características clínicas y radiológicas en el área de la hemipelvis posterior, el espacio presacro. El primer método de imagen diagnóstico para la recidiva fue la realización de la TC. En colaboración con el Servicio de Radiodiagnóstico todas las recidivas presacras se analizaron (ver en el siguiente apartado 3.5. Evaluación de las alteraciones radiológicas el espacio presacro).

Se realizó estudio histológico de la recaída presacra cuando fue considerado por el especialista según características de la recidiva, existencia de enfermedad a distancia, tiempo a la recaída, opciones de radicalidad del tratamiento y consentimiento del paciente.

3.5. EVALUACIÓN DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN EL ESPACIO PRESACRO.

Para describir los hallazgos que se sucedían en el área presacra durante el período de seguimiento de cada uno de los pacientes tratados de adenocarcinoma de recto localmente avanzado se creó un equipo de trabajo junto con especialistas del Servicio de Radiodiagnóstico. Los cambios postratamiento en el área presacra llevaron a alteraciones anormales a este nivel. Su evaluación fue difícil y clave para definir su comportamiento y determinar la existencia de una recurrencia.

La razón por la que se eligió a la tomografía computerizada (TC) como prueba clave para el estudio fue que, siguiendo el protocolo de la institución, a todos los pacientes durante y para el seguimiento evolutivo se les realizó una TC. Debido al prolongado período de seguimiento la RMN y la PET-TAC no siempre estuvieron tan fácilmente disponibles como en la actualidad, sobre todo durante los 10 primeros años del estudio, por lo que haber intentado evaluar las alteraciones de cada uno de los pacientes y compararlas entre ellas hubiera sido muy difícil. A pesar de ello, cuando el estudio se complementó con alguna de estas pruebas también se tuvieron en cuenta los hallazgos encontrados, y así se registraron.

Las características que se describen permitieron al especialista en radiología el diagnóstico de una u otra alteración en el momento de análisis de la prueba:

1. FORMA: Alteración lineal o masa.
2. DENSIDAD RADIOLÓGICA: Grado de atenuación en la intensidad del haz de radiación: alta (hueso, contraste, hematoma, calcificaciones), densidad intermedia (partes blandas), baja densidad (agua, lípidos) o muy baja densidad (aire)
3. PRESENCIA DE GAS , LÍQUIDO O CARÁCTER INFILTRATIVO.
4. TAMAÑO: Medido en los tres ejes de coordenadas “x”, “y”, “z”. El eje “x” fue la medida horizontal de la anomalía presacra en el plano transversal, correspondiente al corte de TC; el eje “z” se correspondió a la medida vertical de la alteración de un corte transversal de TC y el eje “y” fue tomada en la reconstrucción tridimensional y definida como la medida longitudinal de la alteración en el plano sagital.

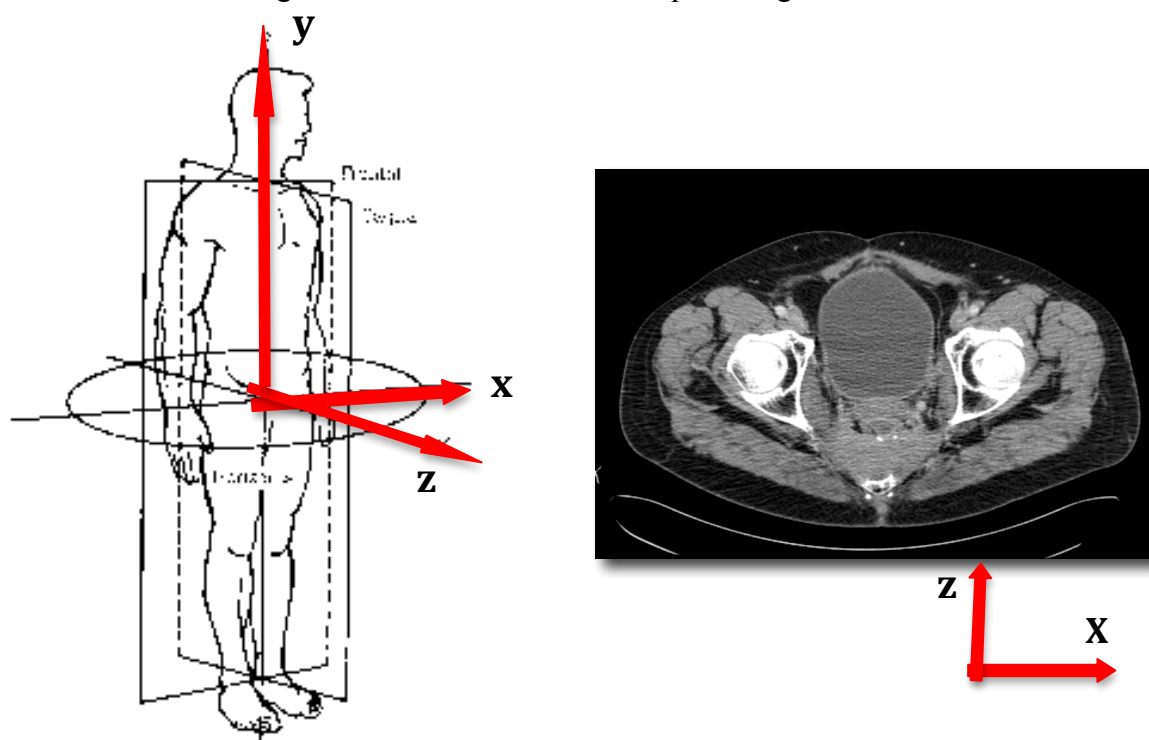


Figura 3.3. Ejes de coordenadas x,y,z para el cálculo del volumen de la alteración presacra.

Durante el seguimiento se valoraron distintas características que permitieron categorizar radiológicamente a las alteración halladas y evaluar los cambios de imagen a largo plazo:

1. FECHA DE DIAGNÓSTICO DE LA ALTERACIÓN PRESACRA: Se corresponde al día en que se realizó la TC donde se describía por primera vez la presencia de anomalías en esta área. El seguimiento se completó con la valoración de cada una de las pruebas de imagen que se realizaron de la región pélvica, registrándose también la fecha de la primera vez que era visualizada la alteración en el paciente en RMN o PET-TAC , en caso de que existiera la prueba. Este dato permitió valorar el tiempo libre de alteración presacra.

2. FECHA DE ÚLTIMA PRUEBA DIAGNÓSTICA EN LA QUE SE VISUALIZA LA ALTERACIÓN PRESACRA.

3. CONTENIDO: Se realizó un registro sobre la presencia de gas, líquido o su carácter infiltrativo.

4. TAMAÑO: En la primera prueba diagnóstica donde se visualizaba la alteración radiológica presacra se midió el tamaño en cada uno de sus ejes, “x”, “y” y “z”, como hemos descrito en la figura 3.3. . En ocasiones, no fue posible establecer la medida de los tres ejes debido a la antigüedad de los datos y la no disposición en formato digital de las imágenes, en este caso se revisaron las historias en papel archivadas, donde se conservaban las placas radiográficas con una secuencia importante de imágenes, para poder establecer los parámetros al menos “x” y “z”.

El mismo proceso de medida se realizó en las imágenes TC de la última prueba en la que se describía la alteración medible, en caso de desaparición se les dio en valor 1 en cada uno de los parámetros, para poder realizar la comparación a posteriori.

Se generó una hipótesis para conocer el volumen de las alteraciones ya que no estaban definidas por una figura geométrica constante, siendo conocedores de las limitaciones del cálculo y de los resultados obtenidos.

Se determinó que en aquellos pacientes de los que, por las razones descritas más arriba, sólo disponíamos una o dos de las tres medidas definidas, consideraríamos que la alteración se presentaba como una esfera, por lo que el cálculo vendría definido por la ecuación $V(\text{cm}^3) = 4/3\pi r^3$, siendo r la mitad de la medida del eje registrado (en caso de ser uno) o la media de la mitad de los ejes registrados (en caso de ser dos).

Cuando los tres ejes “x” , “y” y “z” estaban registrados, para tener una mayor aproximación a la medida real del volumen , se consideró un elipsoide, cuya ecuación es $V(\text{cm}^3) = 4/3\pi xyz$, siendo “x” la mitad de la medida en el eje horizontal del plano transversal, la “y” la mitad de la medida longitudinal de la alteración en el plano sagital y “z” la medida longitudinal de la alteración en el plano transversal.

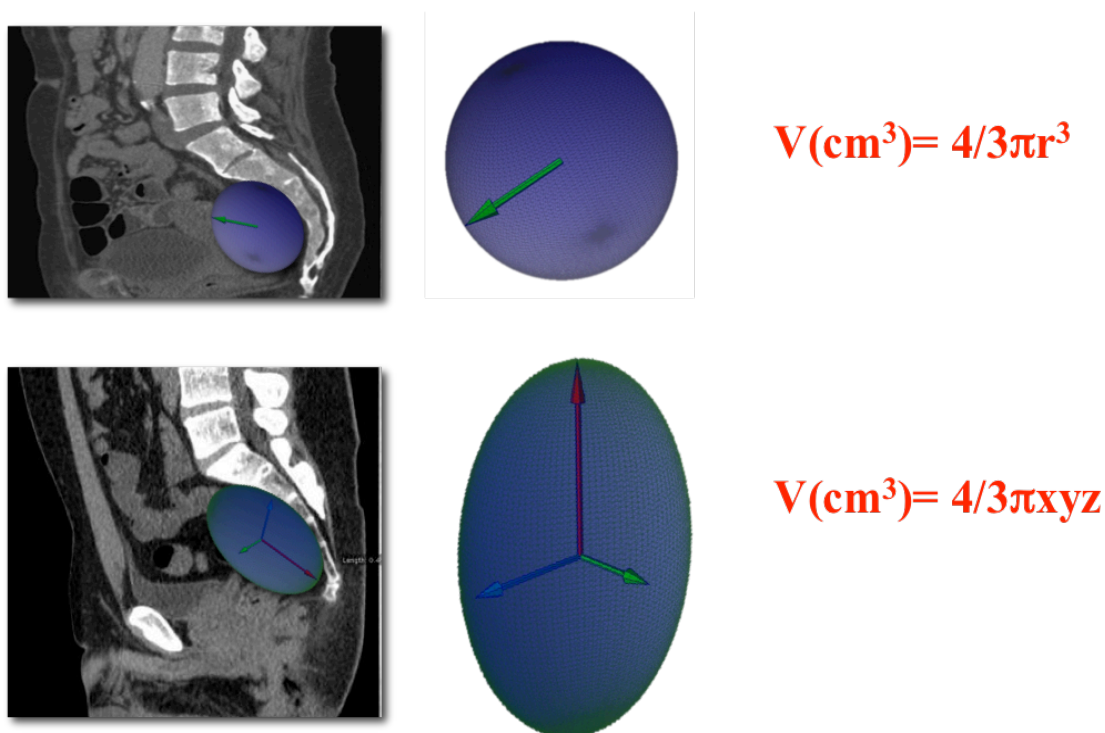


Figura 3.4. Hipótesis de trabajo para el cálculo del volumen de la alteración presacra.

Realizado el cálculo del volumen de la alteración, medido en cm^3 , cuando es diagnosticada por primera vez y cuando es registrada por última vez, se calculó una razón que se denominó razón de cambio de volumen para poder realizar en análisis estadístico.

Se recogieron las fechas de últimas noticias de cada uno de los pacientes y el estado actual, subdividiendo la situación en vivo sin enfermedad, en los pacientes con pruebas de revisión sin datos de recidiva, vivo con enfermedad, en pacientes que se encontraran en tratamiento paliativo o radical por recidiva local , a distancia o mixta de cáncer de recto, muerto sin enfermedad, los pacientes fallecidos por cualquier causa que no fuera el cáncer de recto y muerto con enfermedad en los pacientes que fallecieron por consecuencia directa de la enfermedad.

4. RESULTADOS.

*“Si he logrado ver más lejos ha sido porque
he subido a hombros de gigantes”.*

ISAAC NEWTON (1642-1726).
Físico y matemático inglés, formuló las leyes del
movimiento y de la gravitación universal.

4.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO.

La inclusión de pacientes en el estudio se inició en diciembre de 1994 y finalizó en Agosto de 2010, evaluando 397 pacientes tratados de manera consecutiva de carcinoma de recto localmente avanzado en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón que cumplían los criterios del estudio descritos anteriormente.

4.1.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.

En la Tabla 4.1. se resumen las características clínico-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio.

N=397		
	n	%
EDAD (AÑOS)		
Media	64.2	
Mediana	66	
Rango	(27- 87)	
SEXO		
Varón	239	60.2%
Mujer	158	39.8%
GRADO HISTOLÓGICO		
Adenocarcinoma G1	115	29%
Adenocarcinoma G2	243	61.2%
Adenocarcinoma G3	21	5.5%
DISTANCIA MARGEN ANAL (cm)		
Media	6.91	
Mediana	7	
Rango	(1-15)	
LOCALIZACIÓN		
Recto superior	135	34%
Recto medio	222	55.9%
Recto Inferior	40	10.1%

Tabla 4.1. Características demográficas y clínicas de la población a estudio.

En los 397 pacientes incluidos en el estudio para valorar la aparición de alteración radiológica en el área presacra (RAPA) tras tratamiento intensivo por carcinoma de recto localmente avanzado la distribución por sexos fue del 60.2% en varones y 39.8% en mujeres, con una mediana de edad de 66 años (27-87 años).

A todos los pacientes se les realizó anamnesis, exploración física completa, incluyendo examen digital, estudio mediante endoscopia con toma de biopsia para su confirmación histológica. El 99.5% de los pacientes presentaron el tipo histológico de adenocarcinoma. Más de la mitad de los pacientes (64.1%) mostraron un grado histológico 2 (moderadamente diferenciado), el 30% un grado 1 (bien diferenciado) y sólo un 5% adenocarcinomas grado 3 (pobremente diferenciado).

El análisis de la distancia tumoral respecto al margen anal distribuida según los 3 segmentos clásicos (superior, medio e inferior), agrupó a 135 pacientes con el tumor localizado entre 0-5cm (34%), 222 entre 6-10cm (56%) y 40 pacientes a partir de 11 cm desde el margen anal (34%).

Para el diagnóstico más del 65% de los pacientes fueron evaluados con ecografía endorrectal y a más de la mitad (57%) se les efectuó un TC abdominopélvico como parte del estudio diagnóstico. En algunos casos (35%) se empleó la RMN pélvica para conseguir la estadificación preoperatoria correcta. (Tabla 4.2.).

	n	%
ESTADIO CLÍNICO T		
T2	17	4.4%
T3	305	78.8%
T4	65	16.8%
TÉCNICA DIAGNÓSTICA ESTADIO N		
Ecografía Endorrectal	148	39.1%
Tomografía computerizada	101	26.6%
Resonancia Magnética	127	33.5%
PET-TAC	3	0.8%
ESTADIO CLÍNICO N		
N0	104	27.6%
N1	273	72.4%
ESTADIO CLÍNICO		
Estadio II	104	27.6%
Estadio III	273	72.4%
ESTADIO CLÍNICO TNM		
T3N0	91	22.9%
T4N0	11	2.8%
T2N+	17	4.3%
T3N+	201	50.6%
T4N+	51	12.8%
Tx/Nx	26	6.6%

Figura 4.2. Características diagnósticas de la población a estudio.

Ciento cuatro pacientes presentaron un estadio clínico II (27.6%) mientras que 273 (72.4%) pacientes fueron categorizados como estadio clínico III.

4.1.2. CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO DEL PROTOCOLO TERAPEÚTICO.

4.1.2.1. QUIMIORRADIOTERAPIA NEOADYUVANTE.

Los pacientes incluidos en el estudio recibieron quimioterapia preoperatoria, debido al largo período de tiempo este se modificó en 3 ocasiones por adaptación a la práctica clínica. De 1995 a 1998, 38 pacientes (9.6%) recibieron 5-FU en infusión continua intravenosa, de 500-1000mg/m², diariamente los días 1 al 4 y 21 al 24 de radioterapia. De 1998 a 2007, 89 pacientes (22.5%) fueron tratados con Tegafur oral, dosis de 1200mg/día durante todo el período de radioterapia externa. En el contexto de un estudio prospectivo, de 2001 a 2010, 262 pacientes (66%) recibieron, 4 semanas antes del inicio del tratamiento radioterápico, dos ciclos de quimioterapia según esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), y posteriormente Tegafur oral 5días/semana coincidiendo con la radioterapia externa. (Figura 4.1.).

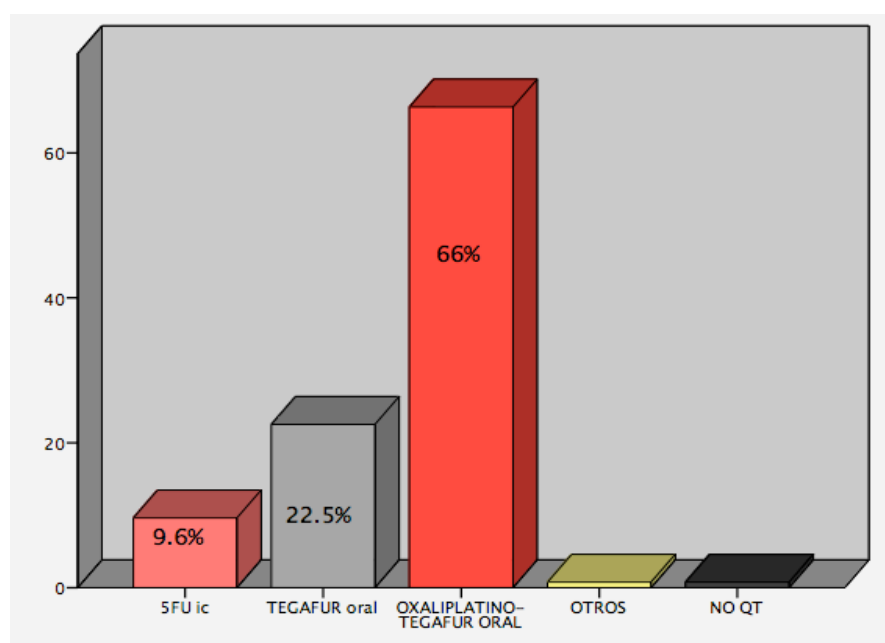


Figura 4.1. Esquemas de quimioterapia preoperatoria empleados.

En los dos esquemas más recientes, que contemplaban en su protocolo la fluoropirimidina oral (Tegafur a dosis altas y FOLFOX-4 –Tegafur) el índice de cumplimiento del tratamiento quimioterápico radiosensibilizante fue de casi el 90% (89.6%).

La mediana de dosis de radioterapia externa administrada fue de 5040cGy (1440cGy-5040cGy). Menos del 5% (16 pacientes) recibieron menos de 4500cGy por toxicidad severa (enteritis grado 3-4) o complicaciones que precipitaron la cirugía. Trescientos treinta pacientes (83%) recibieron la dosis total prescrita de 5040cGy y 49 pacientes (12%), recibieron entre 4500 y 5040cGy. La mediana de duración del tratamiento con quimiorradioterapia fue de 5.8 semanas (1 a 10 semanas). (Tabla 4.3.).

Durante el tratamiento neoadyuvante se realizó un control estricto clínico semanal para detectar efectos tóxicos graves (grado 3-4) según la escala CTCAE de NCI. Los pacientes presentaron la siguiente toxicidad severa: veinticuatro (6%) presentaron rectitis grado 3, ninguno grado 4, treinta y seis (9%) enteritis grado 3 y cuatro (1%) grado 4, cuatro pacientes (1%) presentaron cistitis grado 3, 42 pacientes (10%) dermatitis grado 3 y solo 1paciente (0.3%) grado 4.

	n	%
DOSIS DE RADIOTERAPIA		
<4500cGy	16	4.1%
4500-5040cGy	49	12,4%
5040cGy	330	83.5%
DURACIÓN RT EXTERNA (semanas)		
Media	5.9	
Mediana	5.8	
Rango	(1-10)	
CUMPLIMIENTO TEGAFUR ORAL		
Completa	74	18.8%
Incompleta	278	89.6%
TIPO TOXICIDAD G3-4 RTQT		
Rectitis	24	6.2%
Enteritis	40	10.4%
Cistitis	4	1%
Dermatitis	43	10.8%

Tabla 4.3. Características y cumplimiento del tratamiento radioterápico.

4.1.2.2. RESECCIÓN QUIRÚRGICA.

La tabla 4.4 describe la distribución de las principales variables quirúrgicas. La mediana de tiempo entre el final de la quimiorradioterapia y la cirugía fue de 6.29 semanas (3-19 semanas). No se exigió la realización de una técnica concreta inicialmente, pero si que cumpliera los criterios de máximo radicalidad.

	n	%
INTERVALO RT Y CIRUGÍA (semanas)		
Media	6.55	
Mediana	6	
Rango	(3-19)	
TÉCNICA LAPAROSCÓPICA		
Si	57	14.4%
No	340	85.6%
PRESERVACIÓN DEL ESFÍNTER		
Técnica conservadora	270	68%
Técnica radical	127	32%
TIPO DE CIRUGÍA		
Amputación abdomino-perineal	123	31%
Resección Anterior	54	13.6%
Resección Anterior Baja	157	39.5%
Resección Anterior Ultrabaja	54	13.6%
Resección Endoanal	3	0.8%
Exanteración	4	1%
Otros	2	0.5%
ESTOMA		
Definitivo	169	42.6%
Transitorio	131	34.4%
DURACIÓN DE LA CIRUGÍA (minutos)		
Media	285	
Mediana	275	
Rango	(45-600)	
ESTANCIA HOSPITALARIA (días)		
Media	15.4	
Mediana	10	
Rango	(1-134)	
COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS		
Si	148	39.8%
No	224	60.2%
TIPOS COMPLICACIONES POSTOPERATORIAS		
Infección	54	14.5%
Dehiscencia	31	8.3%
Fístula	17	4.6%
Ileo Paralítico	14	3.8%
Sangrado	4	1.1%
Perforación	2	0.5%
Otras	9	2.4%
Complicación médica	17	4.6%
AUMENTO DE FLUIDOS POSTINFLAMATORIOS EN EL ÁREA DE RESECCIÓN		
Si	106	28.5%
No	266	71.5%

Tabla 4.4. Características y cumplimiento de la cirugía.

La técnica quirúrgica empleada hasta la introducción de la laparoscopia en Julio de 2006 fue la laparotomía, por lo que 340 pacientes (85.6%) fueron intervenidos por esta vía, y 57 pacientes (14.4%) se realizaron vía laparoscópica.

A ciento veintisiete (32%) se les efectuó una cirugía radical, de estos a 123 (31%) se les realizó una amputación abdominoperineal, mientras que a 270 (68%) una cirugía conservadora del esfínter, consistente en resección anterior (54 pacientes), resección anterior baja (157 pacientes), resección anterior ultrabaja (54 pacientes) o resección endoanal (3 pacientes). En cuatro pacientes (1%) se realizó una exenteración pélvica posterior y en 2 se llevó a cabo la exéresis tumoral con fines paliativos, por hallazgos compatibles con pelvis congelada. En ciento sesenta y nueve pacientes (44.4%) se procedió con una colostomía definitiva, en 131 pacientes (34.4%) tuvo carácter transitorio y en 81 (21.3%) no fue necesaria ya que se pudo restaurar con seguridad el tránsito intestinal

La mediana de duración del acto quirúrgico fue de cuatro horas y media (275 minutos) (45- 600 minutos).

La mediana de días de ingreso tras la cirugía fue de 10 días (1-134). Los que presentaron un ingreso más prolongado fueron quienes presentaron complicaciones agudas de causa quirúrgica. El 60%, doscientos veinticuatro pacientes, no presentaron complicaciones en el primer mes tras la cirugía. Ciento cuarenta y ocho pacientes (40%) presentaron alguna complicación postoperatoria; entre las complicaciones postoperatorias agudas 130 (35%) tuvieron relación directa con la manipulación y cirugía del tumor y 18 casos (5%) fueron complicaciones de carácter médico secundarias a la intervención o intercurrentes durante el postoperatorio.

Las complicaciones quirúrgicas más habituales fueron la infección del área quirúrgica (54 casos) y la dehiscencia de la herida (31 casos). Diecisiete pacientes presentaron fístula (entero-vaginales, entero-cutáneas, recto-vaginales, colo-anales), 14 casos íleo paralítico y 2 casos perforación intestinal. Cuatro pacientes (1%)

presentaron sangrado: a nivel de la anastomosis (2 casos), por varices pélvicas (1 caso) y hematoma pélvico que precisó de drenaje (1 caso).

Se realizó una subclasificación de las complicaciones de tipo quirúrgico entre aquellas que provocaban un aumento de inflamación en el lecho quirúrgico profundo (fuga anastomótica, sangrado, dehiscencia, absceso, fístula, infección) y las que no (ileo paralítico, infección de la herida quirúrgica superficial). Ciento seis pacientes (28.5%) presentaron un aumento añadido de eventos pro-inflamatorios a nivel del área de resección tumoral.

La causa de las complicaciones médicas fueron fiebre postoperatoria autolimitada (5 casos), retenciones aguda de orina (4 casos), anemia (1 caso), sepsis secundaria a infección del catéter (1 caso), trombosis masiva (1 caso), colitis pseudomenbranosa (1 caso), infección de la pared abdominal (2 casos), necrosis umbilical (1 caso).

De todas estas complicaciones precisaron tratamiento quirúrgico 52 pacientes (14%) y se realizó tratamiento conservador en 96 pacientes (26%).

Nueve pacientes (2.3%) fallecieron durante el postoperatorio por shock séptico (3 casos), shock hipovolémico (1 caso), isquemia intestinal (3 casos) y 1 por trombosis masiva.

4.1.2.3. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA.

Un total de 331 pacientes (83.4%) recibieron en el acto quirúrgico Radioterapia Intraoperatoria con electrones (IOERT). Los motivos por los que el 16.6% restante (66 pacientes) no pudieron ser tratados fueron diversos, entre ellos destacan: criterio del cirujano responsable, inestabilidad anestésica, abordaje quirúrgico mediante resección endoanal, no disponibilidad del acelerador lineal por avería o por mantenimiento e imposibilidad de utilización del quirófano del Servicio de Oncología Radioterápica.

Los pacientes varones fueron tratados mayoritariamente con aplicadores de 5–6 cm de diámetro (64%), mientras que el marco óseo pelviano femenino permitió diámetros algo mayores de aplicador, oscilando entre 6-7 cm (65%). El espacio presacro se cubrió de

manera adecuada en la mayoría de los casos mediante aplicadores de extremo biselado en 45° , tanto en pacientes varones (79%) como mujeres (81%).

La dosis total prescrita para los tumores con importante respuesta macroscópica fue de 1000cGy (23%), la dosis de 1250cGy se empleó para pacientes con descenso del tamaño tumoral pero con persistencia objetiva de enfermedad residual (59%) y 1500cGy para aquellos con escasa respuesta (1.5%).(Tabla 4.5.). En el 29% de los casos se empleó la energía de 15MeV, seguida en frecuencia de la de 12MeV (27%).

	n	%
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA		
Si	331	83.4%
No	66	16.6%
DIÁMETRO APLICADOR		
5cm	88	22%
6cm	127	32%
7cm	94	24%
8cm	20	5%
BISEL APLICADOR		
0°		
15°	1	0.3%
30°	12	3%
45°	317	80.1%
DOSIS		
1000cGy	90	23%
1250cGy	233	59%
1500cGy	6	1.5%

Tabla 4. 5. Características y cumplimiento de la IOERT.

4.1.2.4. QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE.

Doscientos ochenta y siete pacientes (72%) recibió quimioterapia adyuvante tras la cirugía. Las razones para no administrar quimioterapia adyuvante sistémica fueron: rechazo por parte del paciente, criterio del oncólogo médico responsable, comorbilidad severa o edad avanzada e incertidumbre médica al utilizar como criterio para su indicación el estadio patológico (downstaging), en lugar de su estadio clínico inicial.

Los esquemas variaron dependiendo del momento de inclusión de los pacientes en el estudio. En el 35% se utilizó el esquema FOLFOX-4 (Oxaliplatino, 5-Fluoracilo y Leucovorin), 31% el esquema Clínica Mayo (5-FU y leucovorin), el 4.5% capecitabina en monoterapia (a dosis de 1250 mg/m² cada 12h día 1-14 cada 21 días) y el 4% el esquema XELOX (capecitabina y oxaliplatino).

4.1.3. EFICACIA DEL TRATAMIENTO.

La estadificación patológica de toda la serie fue como sigue: 83 casos (21%) con estadio III, 99 casos (25%), con estadio II, 167 casos (42%) con estadio I y en 47 pacientes (12%) se consiguió una esterilización tumoral completa (estadio 0) o casi completa (estadio I). Teniendo exclusivamente en cuenta la categoría T, la distribución general fue la siguiente: ypT0 47 casos (11%), ypT1 32 casos (8%), ypT2 154 casos (38%), ypT3 142 (36%), ypT4 22 casos (5%). Valorada la afectación ganglionar, el estadio anatomopatológico resultó: ypN0 313 casos (79%), ypN1 61 (15%), ypN2 22 casos (6%). Todos los resultados referentes a la eficacia del tratamiento se resumen en la tabla 4.6.

	n	%
ESCISIÓN MESORRECTAL		
TOTAL		
Si	143	36%
NO	78	19.6%
Desconocido	176	44.3%
DISTANCIA AL MARGEN QUIRÚRGICO DISTAL (mm)		
	Media 29.99	
	Mediana 30	
	Rango (0-115)	
MARGEN QUIRÚRGICO DISTAL LIBRE		
Si	394	99.2%
No	3	0.8%
MARGEN RADIAL LIBRE		
Si	391	98.5%
No	6	1.5%
RESECCIÓN COMPLETA		
R0	389	98%
R1	8	2%
ESTADIO PATOLÓGICO T		
ypT0	47	11.8%
ypT1	32	8.1%
ypT2	154	38.8%
ypT3	142	35.8%
ypT4	22	5.5%
ESTADIO PATOLÓGICO N		
ypN0	313	79%
ypN+	83	21%
GRADO DE REGRESIÓN		
TRG1	31	7.9%
TRG2	173	44.1%
TRG3	141	36%
TRG4	47	12%

Tabla 4. 6. Eficacia del tratamiento, resultado anatomopatológico.

El grado de regresión tumoral patológica según la escala TRG (Tumor Regresion Grade) de todos los pacientes que fueron tratados con radioquimioterapia preoperatoria y posterior cirugía fue completo con reducción masiva del residuo tumoral (TRG4) en 47 pacientes (12%), 141 (36%) presentaban pequeños nidos microscópicos en el seno de un tejido de reparación no neoplásica (TRG3), 173 pacientes (44%) mínima respuesta (TRG2) y se observó nula respuesta (TRG1) en 31 pacientes (8%).

4.1.4. EVOLUCIÓN CLÍNICA.

4.1.4.1. PATRÓN DE PROGRESIÓN.

Con una mediana de seguimiento para la población de estudio de 91 meses (intervalo de 4 a 238 meses) se han documentado ciento diez recidivas tumorales (27.7%). Del total de recurrencias, 38 casos correspondieron a recidivas locales (9%), de estas, veinticuatro presentaron además un componente de recidiva a distancia, 14 pacientes de manera sincrónica (recidiva mixta sincrónica) y 10 pacientes en otro momento del curso evolutivo de la enfermedad (recidiva mixta metacrónica). La frecuencia de estas recurrencias mixtas fue del 6%.

La frecuencia de metástasis a distancia fue del 24% (96 pacientes) para toda la serie, en 89 casos la enfermedad a distancia se presentó en forma de primera recidiva y 8 en el transcurso de la evolución tras haberse diagnosticado una recidiva local previamente. (Tabla 4.7).

	n	%
RECIDIVA TUMORAL		
Si	110	27.7%
NO	287	72.3%
TIPO DE RECIDIVA		
Local	14	3.5%
Sistémica	72	18.1%
Mixta	24	6%
Metacrónica	14	
Sincrónica	10	

Tabla 4. 7. Aparición de recidiva tumoral.

4.1.4.2. TOPOGRAFÍA DE LA RECIDIVA.

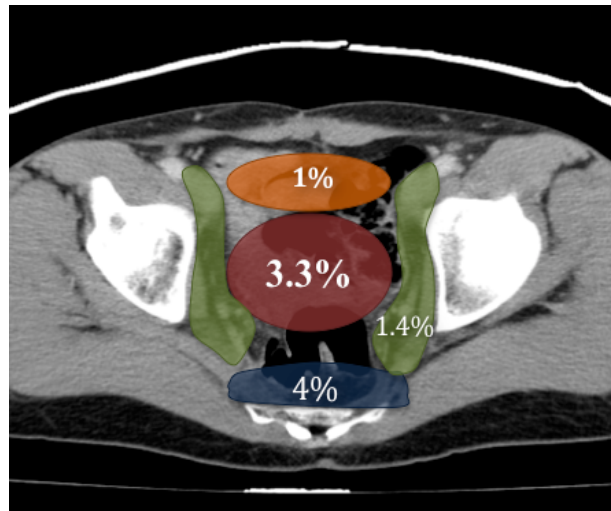


Figura 4.2. Topografía de la recidiva local.

Con una mediana de seguimiento de más de 7 años , treinta y ocho pacientes (el 9%) de toda la población estudiada presentó una recidiva a nivel local (Figura 4.2.). El área más frecuente para la recaída local fue la pelvis posterior, la región presacra, donde 17 pacientes (4%) recidivaron. A continuación por orden de frecuencia la recidiva central anastomótica apareció en 13 pacientes (3.3%), seguida de la anterior (vaginal en 2 pacientes (0.5%) y uretral en uno (0.3%)), y la recidiva lateral con afectación ganglionar y/o invasión de las paredes pélvicas la presentaron 5 pacientes (1.4%).

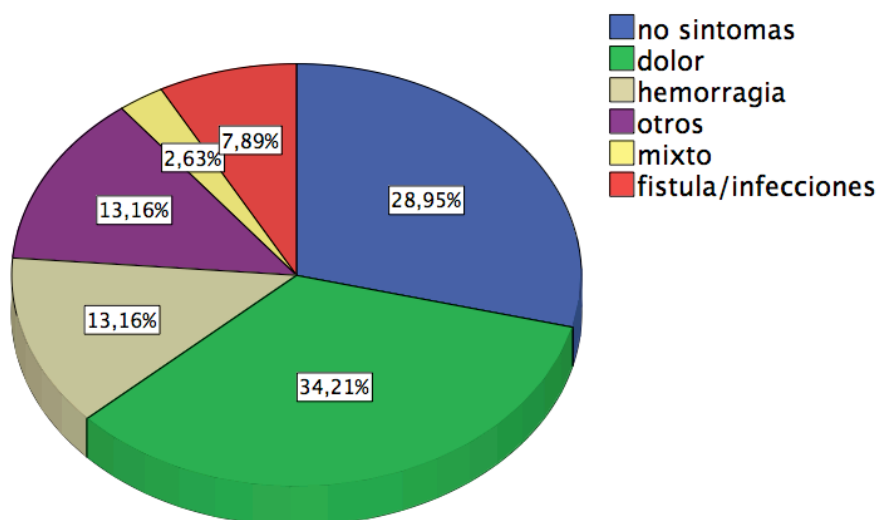


Figura 4.3. Síntomas en la aparición de la recidiva local.

Analizando la recidiva local, los síntomas más frecuentes presentados fueron el dolor (34%) y la hemorragia (13%) , once pacientes no presentaron síntomas (29%); (figura 4.3.).

La prueba diagnóstica que confirmó la recidiva local fue el TAC en 14 pacientes, el PET- TAC en 10 pacientes y la RMN en 8 pacientes. La confirmación histológica de la recidiva local de cáncer de recto mediante biopsia fue posible en 23 de los treinta y ocho pacientes (60%).

El tratamiento de rescate se dividió en función de la intención curativa o no del mismo, once pacientes recibieron tratamiento con intención radical y 21 (55%) tratamiento paliativo. Podemos dividir el tratamiento realizado en: tratamiento quirúrgico solo (13%) o con posterior tratamiento postoperatorio de radioterapia (2%) o quimioterapia (18%); cirugía con radioterapia intraoperatoria (5%) o posteriormente seguida de quimioterapia (2.6%); tratamiento sistémico solo (28%) o con radioterapia (13%). Seis pacientes (15%) no recibieron ningún tratamiento para controlar la enfermedad, exclusivamente manejo paliativo. Sólo 1 paciente está vivo sin enfermedad en la actualidad de los 38 que presentaban recaída local.

Tras el estudio del patrón de diseminación a otros órganos de nuestra cohorte distinguimos las metástasis que se dieron en múltiples órganos por diseminación hematógena y las que aparecieron, en la primera recidiva, en un único órgano.

Las localizaciones más frecuentes se detectaron a nivel múltiple (8%), pulmonar (9%) y hepática (3%), otros sitios muchos menos frecuentes fueron a nivel ganglionar (1.5%), peritoneal (1%), óseo (0.5%) y cerebral (0.3%) (Figura 4.4.). El rescate quirúrgico de estas recaídas a distancia varió en función de la localización, la coexistencia con recidiva local, la extensión de la enfermedad y la situación basal del paciente. El más frecuente fue la administración de quimioterapia sistémica (40%) o el rescate quirúrgico y posterior quimioterapia (36%), otros tratamientos empleados fueron la cirugía exclusiva (3%), la radioterapia y quimioterapia solas (6%) o combinada con cirugía (2.5%) o los cuidados paliativos (7%).



Figura 4.4. Topografía de la recidiva sistémica y local.

4.1.4.3. TIEMPO A LA PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

Con una mediana de seguimiento para la población de estudio de 91 meses (intervalo de 4 a 238 meses), un total de 173 muertes se produjeron, lo que traduce que la supervivencia global actuarial a 5, 10 años de toda la serie fue del 75% y 59.9%. (Tabla 4.8. y figura 4.5.).

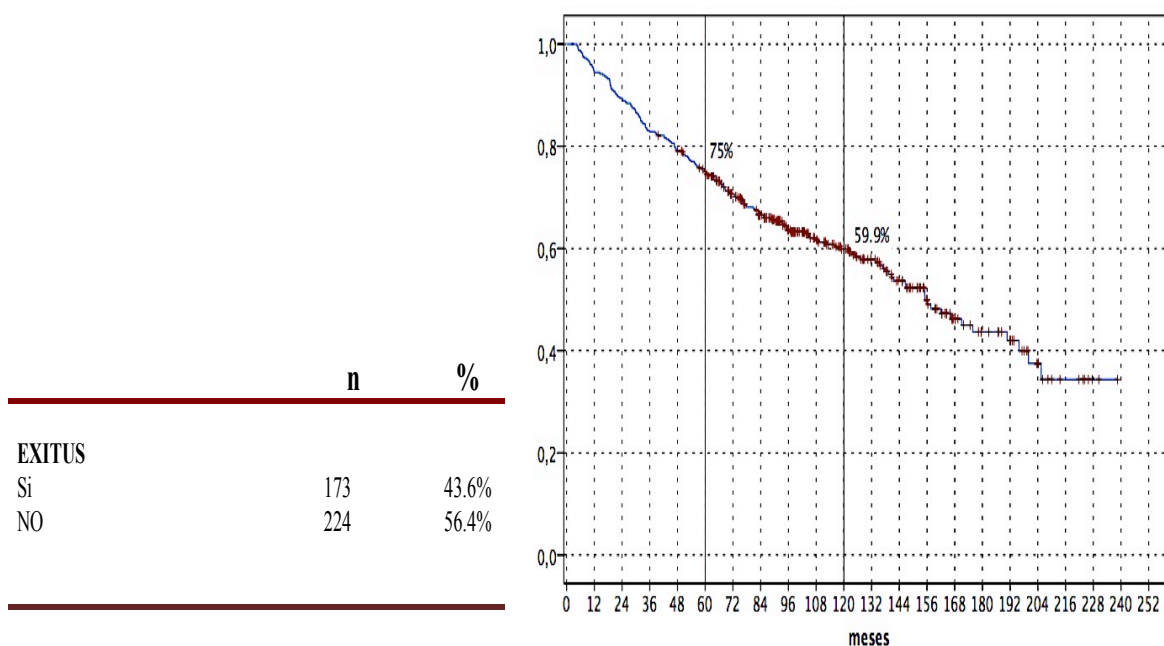


Figura 4.5. Supervivencia Global actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes (SG 5 años 75%, SG 10 años 59.9%)

La supervivencia libre de enfermedad actuarial a 5 y 10 años para toda la serie fue deL 72.4% y 70% respectivamente (Figura 4.6.).

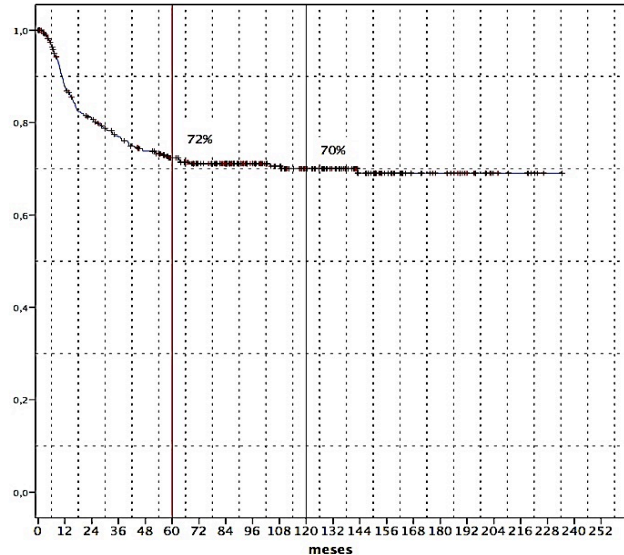


Figura 4.6.
Supervivencia libre de progresión actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes (SLE 5 años 72%, SLE 10 años 70%)

La supervivencia libre de recidiva local actuarial a 5 y 10 años para toda la serie fue del 90% y 89% respectivamente.

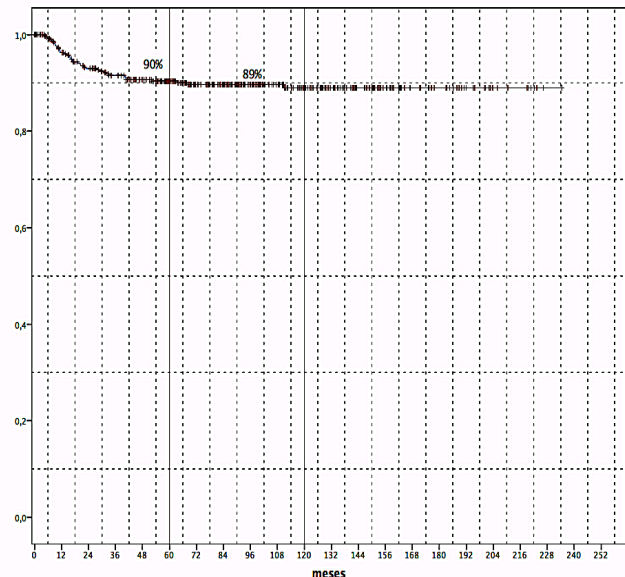


Figura 4.7.
Supervivencia libre de recidiva local actuarial (Kaplan-Meier) de toda la serie de pacientes (SLRL 5 años 90%, SLRL 10 años 89%)

4.1.4.4. STATUS ACTUAL.

En el momento de realizar el análisis, septiembre de 2015, con una mediana de seguimiento de 91 meses, doscientos diecinueve pacientes (55%) estaban vivos y sin

evidencia de enfermedad oncológica. Los únicos dos pacientes vivos con enfermedad presentaban metástasis múltiples.

Ochenta y siete pacientes (22%) fallecieron a consecuencia de la enfermedad. Entre las causas de los fallecimientos en general, destacamos: complicaciones en el postoperatorio en nueve pacientes (shock séptico, tromboembolismo pulmonar, perforación intestinal), desarrollo de segundos tumores (sarcoma metastásico, carcinoma de colon, carcinoma gástrico y carcinoma epidermoide ORL) y por último, cuatro pacientes murieron a causa de otras enfermedades intercurrentes no oncológicas (demencia senil, pancitopenia idiopática, osteomielitis e isquemia mesentérica hemorragia cerebral).

4.2. ANÁLISIS DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS DEL ÁREA PRESACRA (*RAPA*).

Durante el seguimiento de los pacientes sometidos a resección por carcinoma de recto localmente avanzado tras tratamiento neoadyuvante se empleó la TC como método sensible para determinar la presencia y el grado de recurrencia pélvica en el paciente asintomático y sintomático.

Se observó que en la pelvis, en la región presacra, tras la resección radical aparecían alteraciones anatomo-radiológicas caracterizables y a las que se les podía realizar un seguimiento evolutivo. El principal problema que estas alteraciones planteaban era la dificultad para distinguir aquellas alteraciones con comportamiento no maligno de la recurrencia pélvica local presacra. Estas alteraciones fueron definidas como alteraciones radiológicas del área presacra (*RAPA*), y de esta forma serán denominadas de aquí en adelante

4.2.1. DEFINICIÓN DE *RAPA*.

El valor del examen de TC en cada paciente durante el seguimiento, sobre la base postoperatoria, en la diferenciación de los cambios postoperatorios normales de la recidiva permitieron definir 3 entidades en el espacio presacro por sus características radiológicas, según criterio del especialista en Radiodiagnóstico:

1. ESPACIO PRESACRO NORMAL: Ausencia de alteraciones radiológicas de carácter fibrocicatricial o de masa en el área anatómica presacra. Se incluyó la cadeneta quirúrgica.



Figura 4.8. Espacio presacro normal.

(A) Primer TAC 2008, (B) TAC de revisión 2011, (C) Último TAC 2013.

2. TEJIDO FIBROCICATRICAL: Alteración radiológica en el espacio presacro de forma lineal, menor de 4cm o no cuantificable por la imposibilidad de delimitación, de densidad baja o intermedia, sin datos de agresividad por ausencia de carácter infiltrativo.

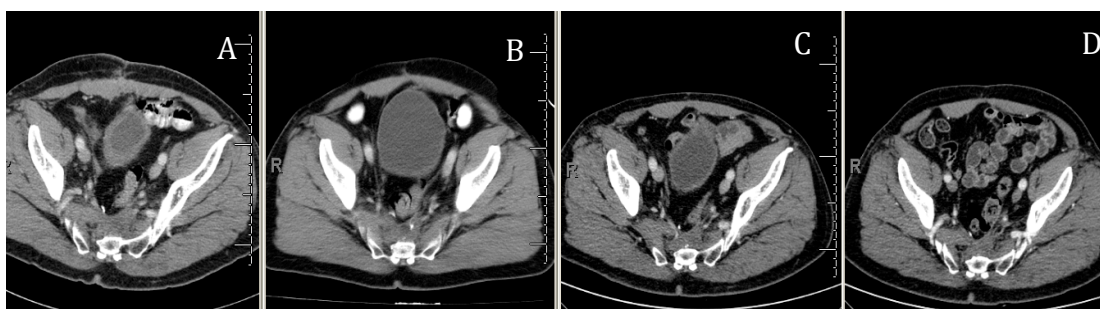


Figura 4.9. Espacio presacro con tejido fibrocicatricial.

(A) Primer TAC 2008, (B) TAC de revisión 2009, (C) TAC de revisión 2011, (D) Último TAC 2013.

3. MASA PRESACRA: Masa sólida en el espacio presacro, mayor de 4 cm, medible, bien definida, con densidad intermedia, mayor al tejido fibrocicatricial, en cuyo interior puede existir contenido líquido o gas, y que puede presentar rasgos infiltrativos.

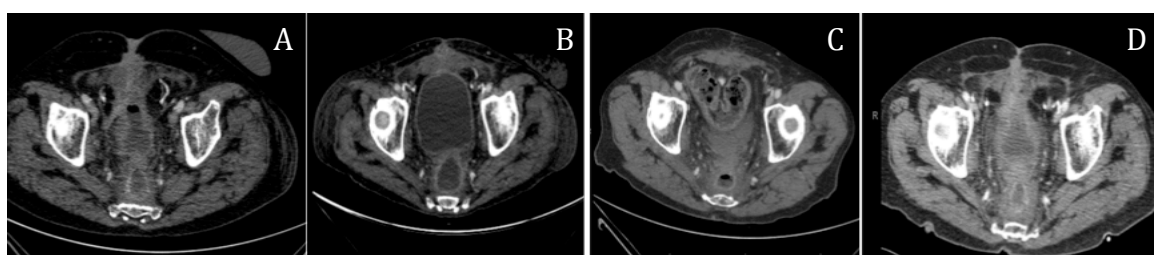


Figura 4.10. Espacio presacro con masa presacra.

(A) Primer TAC 2008, (B) TAC de revisión 2010, (C) TAC de revisión 2013, (D) Último TAC 2015.

4.2.2. ANÁLISIS DESCRIPTIVO DE LA RAPA.

Ciento noventa y nueve pacientes (51.6%) presentaron alteraciones radiológicas en el espacio presacro; ciento nueve fueron descritas como masas (28%) y 90 como tejido fibrocicatricial (23%) (Figura 4.11.).

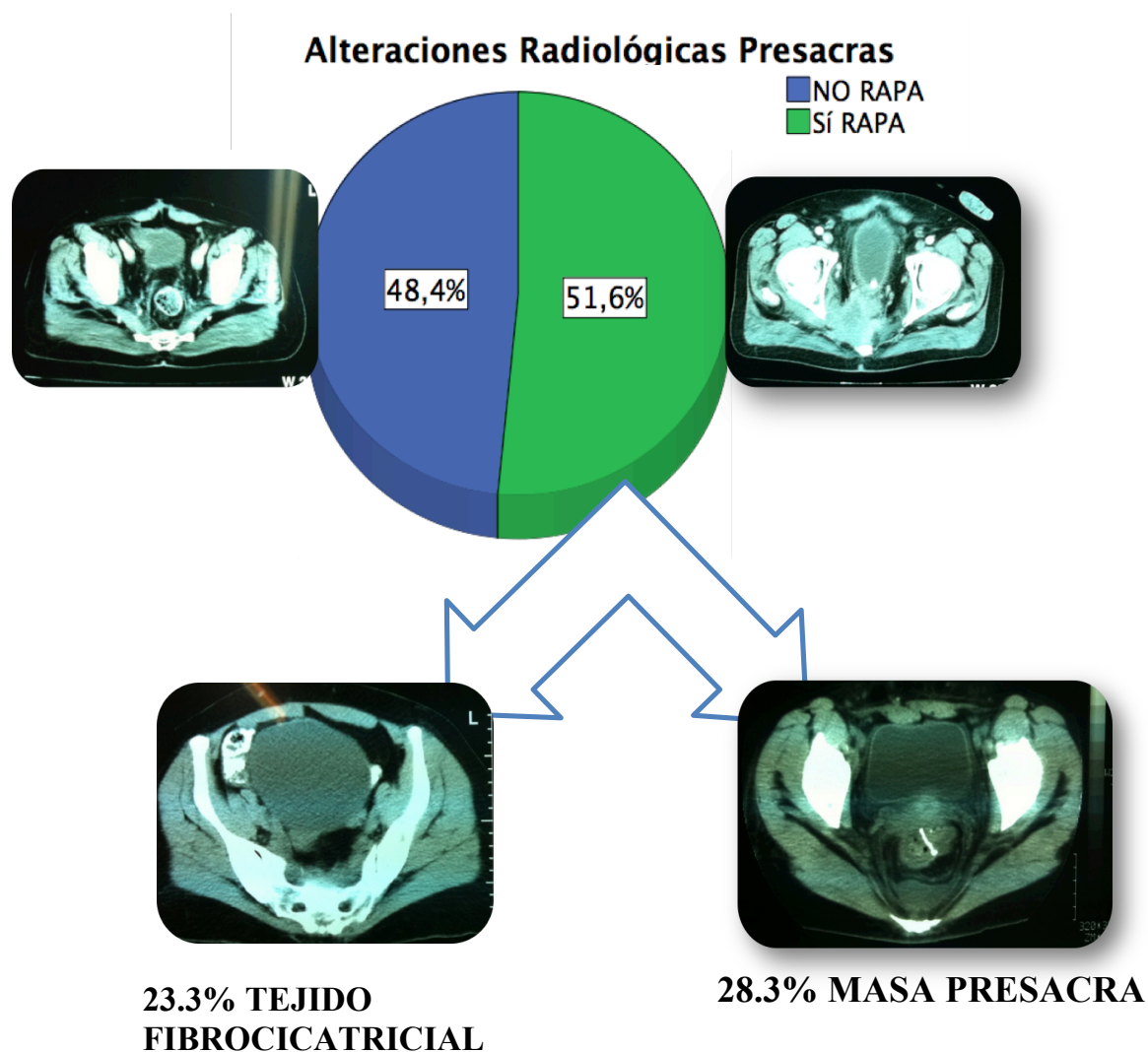


Figura 4.11. Distribución de RAPA.

4.2.2.1. CARACTERÍSTICAS CLÍNICO-DEMOGRÁFICAS.

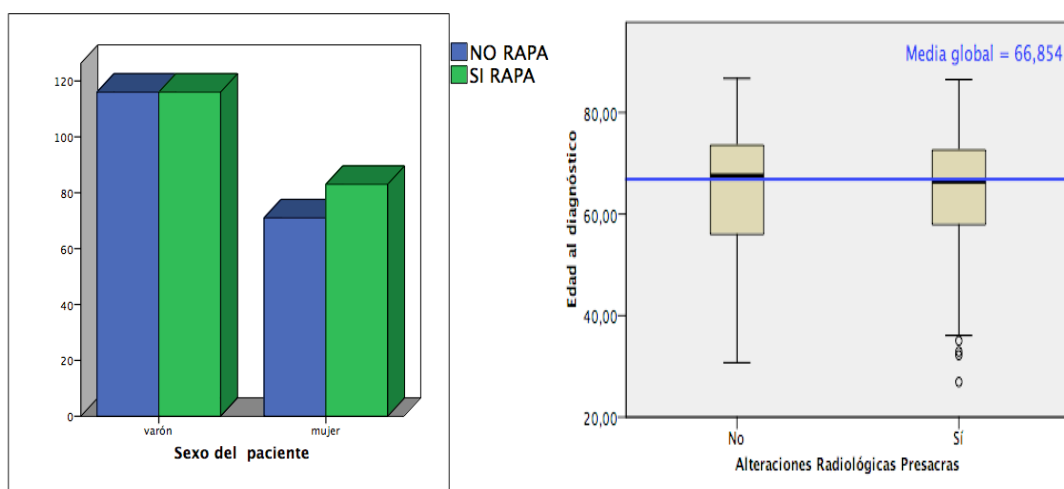
En la tabla 4.9. se resumen las características clínico-demográficas de los pacientes incluidos en el estudio en función de aparición o no de alteración radiológica presacra.

	NO <i>RAPA</i>		<i>RAPA</i>		p
	n	%	n	%	
SEXO					
Varón	116	62%	116	58.3%	ns
Mujer	71	38%	83	41.7%	
EDAD					
Media		64.28		64.18	ns
Mediana		67.56		66.44	
Rango		(31-87)		(27-87)	
GRADO HISTOLÓGICO					
Adenocarcinoma G1	50	28.4%	61	31.8%	ns
Adenocarcinoma G2	114	64.8%	123	64.1%	
Adenocarcinoma G3	12	6.8%	8	4.2%	
DISTANCIA AL MARGEN ANAL (cm)					
Media		7.02		6.80	ns
Mediana		8		7	
Rango		(1-17)		(1-18)	
SEGMENTO AFECTO					
Superior	62	33.2%	71	35.7%	ns
Medio	104	55.6%	109	54.8%	
Inferior	21	11.2%	19	9.5%	
ESTADIO CLÍNICO T					
T2	9	5%	8	4.1%	ns
T3	146	80.7%	150	76.9%	
T4	26	14.4%	37	9.8%	
ESTADIO CLÍNICO N					
N0	54	30.3%	45	23.9%	ns
N+	124	69.7%	143	76.1%	
ESTADIO CLÍNICO TNM					
Estadio II	54	30.3%	45	23.9%	ns
Estadio III	124	69.7%	143	76.1%	

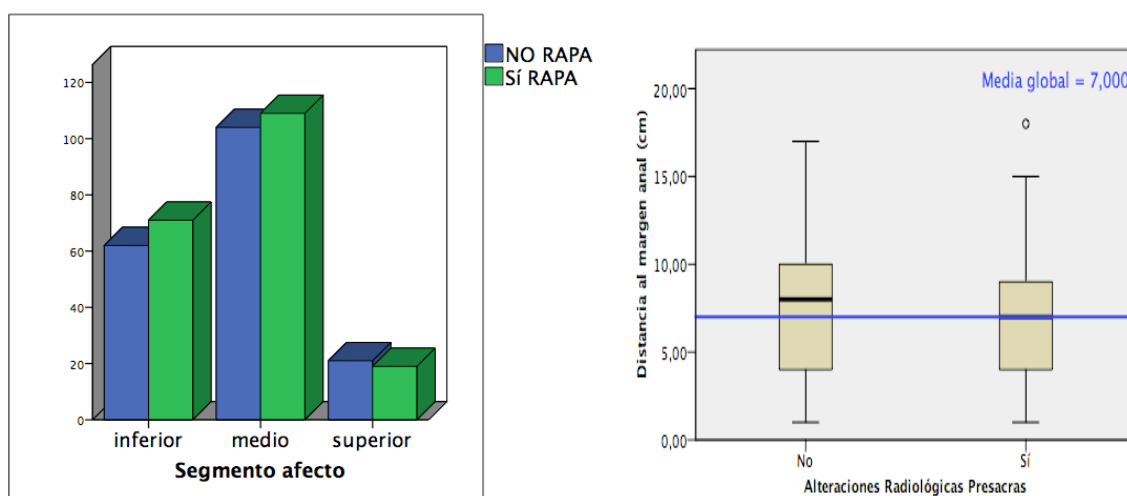
Tabla 4.9. Características demográficas y clínicas de *RAPA*.

De los 199 pacientes que presentaron *RAPA*, la distribución por sexos fue de 41.7% de mujeres y 58.3% de varones, con una mediana de edad de 66 años (27-87 años).

Esta distribución se mantuvo al comparar ambos grupos, presentando una mediana de edad, así como una proporción de hombres y mujeres similares entre los pacientes que no presentaron *RAPA* y los que si ($p=ns$). (Figura 4.11).



El análisis de la distancia del tumor respecto del margen anal distribuida en los tres segmentos clásicos (recto inferior, medio y superior) se mantuvo proporcionalmente constante entre el grupo con *RAPA* y los que no presentaron alteración ($p=ns$).



El análisis de la distancia del tumor al margen anal no presentó diferencias entre los dos grupos anatómo-radiológicos analizados, manteniéndose las proporciones equiparables en ambos. La mediana en el grupo de no *RAPA* fue de 8cm, ligeramente superior a la del grupo de alteración en el espacio presacro que fue de 7cm, aunque dichas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Al comparar el estadio clínico en ambos grupos se observó un porcentaje ligeramente superior de estadio II (30.3%) en el grupo que no presentaba alteraciones del espacio presacro, mientras que mayor porcentaje de estadio III (76.1%) en aquellos que si presentaban alteraciones, aunque estas diferencias no fueron significativas.

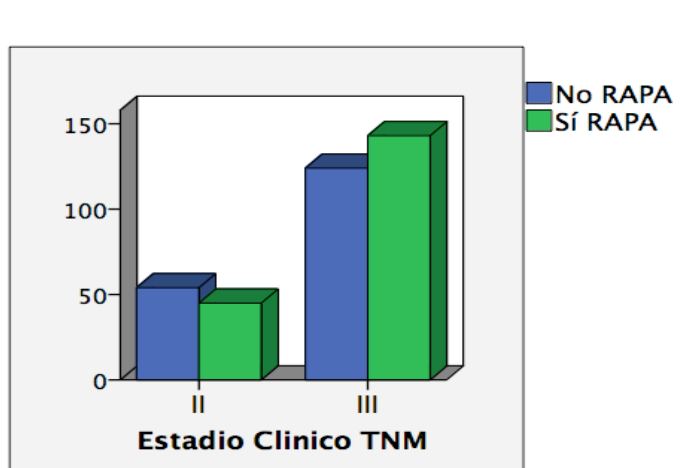


Figura 4.14. Distribución según estadio TNM de *RAPA*.

4.2.2.2. CARACTERÍSTICAS Y CUMPLIMIENTO TERAPEÚTICO.

La proporción de pacientes que se trataron con el esquema quimioterápico preoperatorio en cada uno de los períodos fue similar en ambos grupos.

No existieron diferencias significativas entre la mediana de dosis de radioterapia externa administrada para el grupo que no presentó alteración (4867cGy) y los que sí la presentaron (4945cGy). Se observó una diferencia significativa entre los dos grupos cuando la dosis de radioterapia externa era mayor de 45Gy sobre la pelvis ($p=0.022$).

La distribución del tratamiento quimioterápico preoperatorio que se puede observar en la figura 4.15 no mostró diferencias entre los dos grupos de estudio.

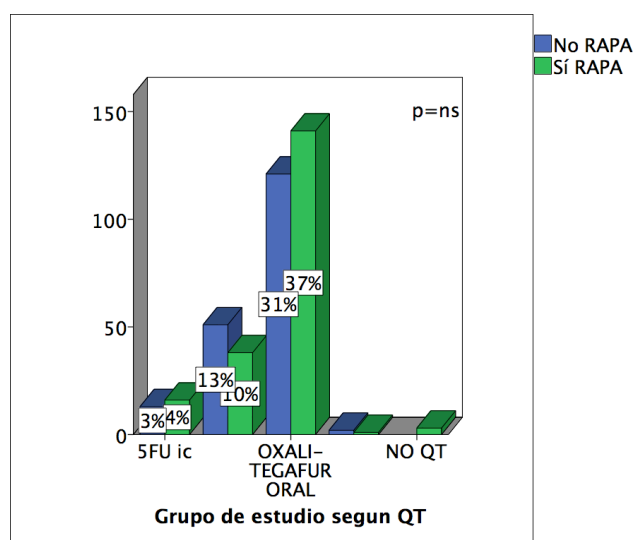


Figura 4.15. Distribución de RAPA por tipo de quimioterapia neoadyuvante.

La Tabla 4.10. describe la distribución entre los dos grupos de alteración radiológica de las principales variables quirúrgicas.

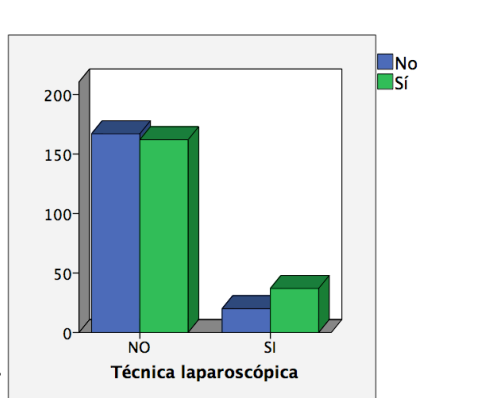
	NO <i>RAPA</i>		<i>RAPA</i>		P
	n	%	n	%	
TÉCNICA LAPAROSCÓPICA					
No	167	89.3%	162	81.4%	0.029
Si	20	10.7%	37	18.6%	
CIRUGÍA CONSERVADORA					
Si	136	72.7%	129	64.8%	ns
No	51	27.3%	70	35.2%	
CIRUGÍA >5 HORAS					
No	128	69.2%	107	53.8%	0.002
Si	57	30.8%	92	46.2%	
COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA					
No	135	75%	87	45.8%	0.000
Si	45	25%	103	54.2%	
COMPLICACIÓN MÉDICA					
No	168	93.3%	184	96.8%	ns
Si	12	6.7%	6	3.2%	
EVENTOS PROINFLAMATORIOS					
No	160	88.9%	104	54.7%	0.000
Si	20	11.1%	86	45.3%	
MUERTE POR COMPLICACIÓN					
No	178	95.2%	199	100%	0.002
Si	9	4.8%	0		

Tabla 4.10. Distribución de RAPA según las distintas variables quirúrgicas.

La mediana del intervalo de tiempo entre el final de la quimio-irradiación y la cirugía fue similar en ambos grupos y no mostró diferencias significativas ($p=0.526$).

La realización de la técnica laparoscópica presentó diferencias entre el grupo que presentó *RAPA* (18,6%) frente al que no (10,7%), ($p=0.029$), sin embargo en la preservación del esfínter no hubo diferencias entre los dos grupos.

Figura 4.16.
Distribución de *RAPA*
según técnica quirúrgica.



La variable tiempo quirúrgico mayor de 5 horas entre los dos grupos (no *RAPA* vs *RAPA*) fue distinta, entre los que habían presentado alteraciones radiológicas 92 pacientes (46,2%) el tiempo quirúrgico fue mayor a 5 horas mientras que 57 pacientes (30,8%) de los que no presentaron *RAPA* presentaron tiempos quirúrgicos por encima de las 5 horas ($p=0.002$).

Entre las complicaciones, la quirúrgica fue mucho más frecuente en el grupo que posteriormente presentó alteraciones en el espacio presacro, se dio en 103 pacientes (54,2%) frente a 45 pacientes (25%) que no lo presentaron ($p=0.000$), el aumento de eventos pro-inflamatorios siguió la misma tendencia; mientras que los que no presentaron alteración en el espacio presacro solo 20 (11%) tuvieron aumento de eventos pro-inflamatorios, los que si tuvieron *RAPA* 86 pacientes (45,3%) si tuvieron complicaciones que aumentaban el residuo pro-inflamatorio en el área presacra.

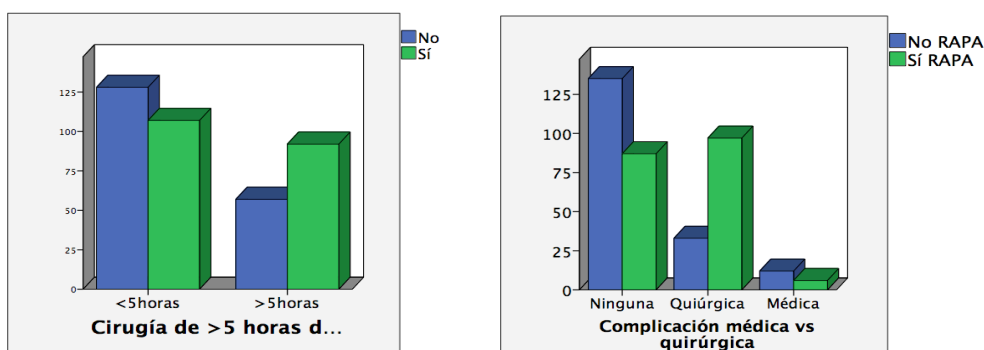


Figura 4.17 y 4.18. Distribución de *RAPA* según duración de cirugía y complicación postoperatoria.

No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al porcentaje de pacientes que recibieron radioterapia intraoperatoria ni dosis superiores a 1000Gy. El procedimiento se realizó en el 81.9% en el grupo donde apareció la alteración radiológica y en el 84% en el grupo donde no apareció alteración alguna ($p=0.593$). Estos datos se resumen en la Tabla 4.11.

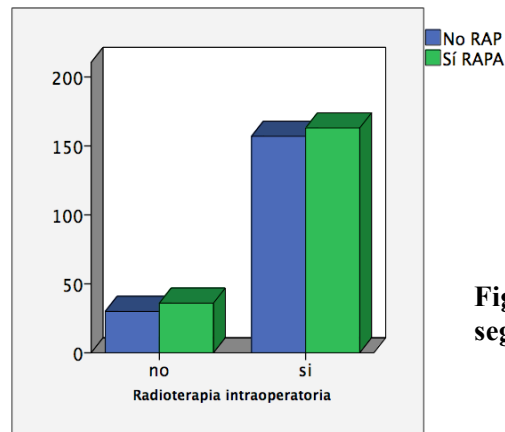


Figura 4.19. Distribución de RAP según radioterapia intraoperatoria.

	NO RAPA		RAPA		p
	n	%	n	%	
IORT					
No	30	16%	36	18.1%	ns
Si	157	84%	163	81.9%	
DOSIS IORT <15Gy					
No	93	59.6%	92	56.4%	ns
Si	63	40.4%	71	43.6%	
QT ADYUVANTE					
No	54	28.9%	52	26.1%	ns
Si	133	71.1%	147	73.9%	

Tabla 4.11. Distribución de RAP según características de la IOERT.

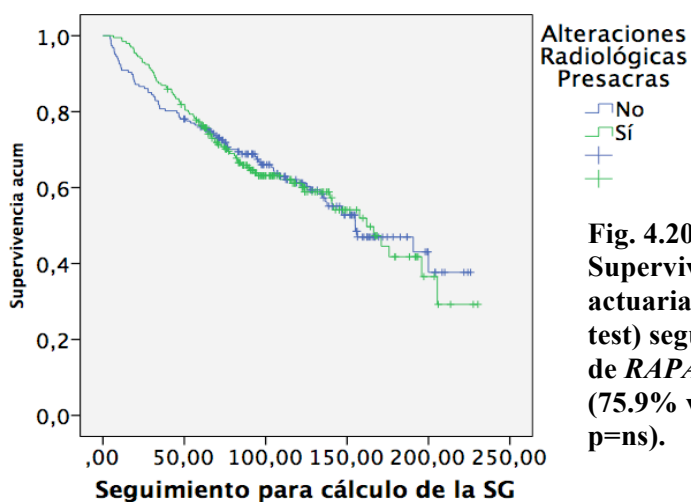
4.2.2.3. EVALUACIÓN ANATOMOPATOLÓGICA.

No se observaron diferencias en el análisis descriptivo de las características de los pacientes que presentaron RAP frente a los que no en las variables patológicas (margen afecto $p=0.092$, técnica de ETM completa $p=0.900$, el grado de regresión tumoral $p=0.094$, el estadio ypT $p=0.480$ e ypN $p=0.085$).

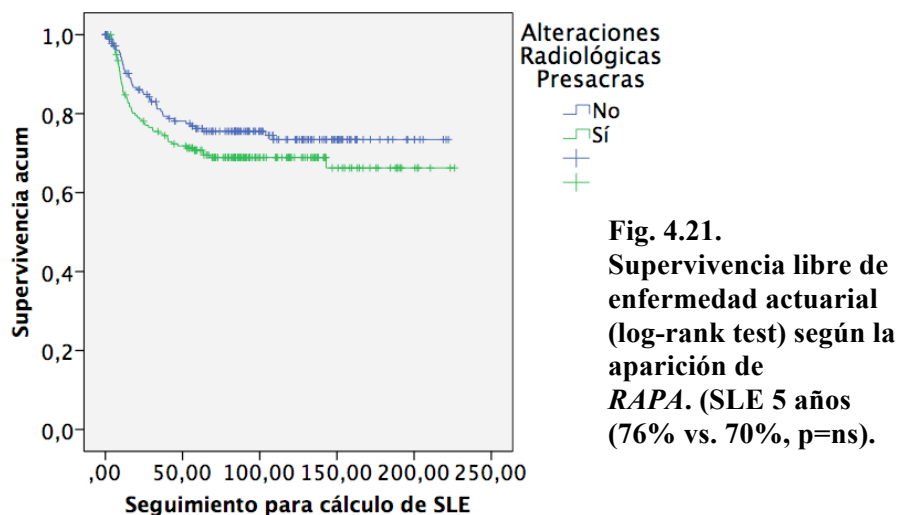
4.2.2.4. TIEMPO A LA PROGRESIÓN Y SUPERVIVENCIA.

La mediana de aparición de alteración radiológica presacra fue de 40 meses (intervalo de 0-90 meses).

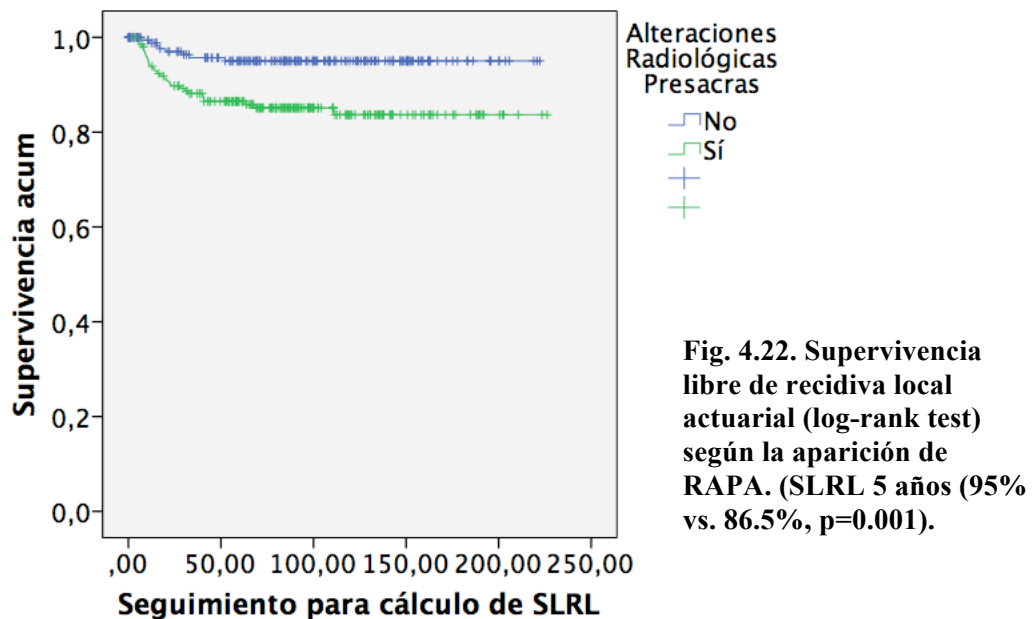
Con una mediana de seguimiento para la población de estudio de 91 meses (intervalo de 4 a 238 meses) no se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo que no presentó *RAPA* y el que si tuvo alteraciones en el espacio presacro, la supervivencia global tras el análisis realizado mediante test de Log-rank SG actuarial a 5 años de 75.9% vs. 76.3%, respectivamente ($p=ns$).



Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a supervivencia libre de progresión mediante test de Log-rank: SLE actuarial a 5 años de 76% vs. 70%, respectivamente ($p=ns$).



En cuanto a la supervivencia libre de recidiva local actuarial a 5 años existieron diferencias entre el grupo que presentó alteración radiológica en el área presacra (86.5%) y el que no (95%), $p=0.001$.



En el momento del análisis, con una mediana de seguimiento de más de siete años, habían fallecido en el grupo que no presentó alteración radiológica presacra 81 pacientes (43.3%) y 83 pacientes (41.7%) en el grupo que presentaron *RAPA*, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

En el 17.2% de los pacientes que no presentaron alteración radiológica en el área presacra el fallecimiento se debió al cáncer de recto, mientras que entre los que presentaron *RAPA* fue en el 24.7% ($p=0.70$).

4.2.3. ANÁLISIS DE LOS FACTORES PREDICTIVOS DE *RAPA*.

4.2.3.1. ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En la Tabla 4.12. se resumen los resultados obtenidos tras realizar el análisis univariante con las principales variables para la aparición de *RAPA*.

ANÁLISIS UNIVARIANTE			
	OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	0.85	0.56-1.28	ns
Edad	0.99	0.98-1.01	ns
Distancia margen anal (cm)	0.98	0.92-1.09	ns
Dosis de RT externa >4500	1.96	1.09-3.51	0.023
Técnica Laparoscópica	1.9	1.06-3.42	0.031
Amputación anal	1.44	0.93-2.23	ns
Cirugía (RAUB y AAP)	1.47	0.98-2.22	ns
Cirugía >5 horas	1.93	1.27-2.93	0.002
Complicación postquirúrgica	3.55	2.28-5.52	0.000
Complicación quirúrgica	4.99	3.06-8.13	0.000
Complicación médica	2.19	0.80-5.06	ns
Estancia de ingreso (días)	1.026	1.00-1.04	0.004
Eventos proinflamatorios	6.61	3.83-11.41	0.000
RIO	1.15	0.67-1.06	ns
Cono RIO 5	1.63	0.99-2.69	ns
Número de ciclos de QT	1.07	1.004-1.14	0.037

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 4.12. Análisis univariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de *RAPA*.

No se observaron diferencias significativas en las variables demográficas ni clínicas. En cuanto a las variables del tratamiento neoadyuvante únicamente se observaron diferencias significativas cuando la dosis de radioterapia externa sobre la pelvis era mayor de 45Gy, con una Odds ratio de 1.04 [1.09-3.51]. Las variables quirúrgicas fueron determinantes en el análisis de los factores predictivos de *RAPA* en un análisis univariante.

La técnica laparoscópica presentó una Odds ratio de 1.9 [1.06-3.42]. Los pacientes donde la cirugía duró mas de 5 horas presentaron una Odds ratio de 1.93 [1.27-2.03]; es decir, asumiendo la Odds ratio como estimación del riesgo relativo, la probabilidad de que se produjera la alteración presacra fue casi el doble en los pacientes con cirugías mayores de 5 horas. La presencia de complicaciones quirúrgicas en el postoperatorio en el primer mes multiplicó 3.5 veces [2.28-5.52] la posibilidad de presentar alteraciones radiológicas y cuando tuvo relación directa con complicaciones en y con la técnica quirúrgica el riesgo aumentó cinco veces [3.06-8.13]. Dentro de la complicaciones quirúrgicas, el aumento de eventos pro-inflamatorios en el área presacra (infección del área quirúrgica, fuga anastomótica, dehiscencia de la herida en el lecho tumoral, defecto anastomótico con separación profunda de la herida, sangrado del área quirúrgica o fístulas) mostró ser el factor predictivo de *RAPA* más potente, cuando aparecía este tipo de complicación el riesgo de presentar una alteración radiológica en el área presacra aumentó por seis veces [3.83-11.41, $p=0.0000$].

Las únicas variables que estuvieron próximas a la significación del procedimiento de radioterapia intraoperatoria fueron la realización de IOERT y el empleo de aplicador mayor de 5cm.

Aquellos pacientes que realizaron tratamiento quimioterápico adyuvante presentaron una probabilidad mínimamente aumentada para la aparición de *RAPA* (Odds ratio de 1.07 , [1.004-1.12]).

La presencia de márgenes libres en la pieza quirúrgica no pudo evaluarse ya que en la práctica totalidad de la serie (97.9%) se consiguieron resecciones R0. La estadificación postoperatoria ni el grado de regresión tumoral resultaron ser factores predictivos para la aparición de *RAPA*, mientras que el número de ganglios aislados y la positividad de estos (N+) estuvieron próximos a la significación estadística ($p=0.060$, [0.99-1.31]).

4.2.3.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Debido a la importancia de descartar cualquier influencia, se incluyeron en al

análisis multivariante tanto las variables significativas como aquellas que mostraron tendencia a la significación en el estudio univariante.

El número de ciclos de quimioterapia se desestimó finalmente del modelo definitivo debido a que se podía producir un sesgo de información debido a la variabilidad del protocolo utilizado según el momento del tratamiento adyuvante a los largo de los 20 años de seguimiento.

Así, sólo dos parámetros mostraron una asociación significativa e independiente con la aparición de alteraciones radiológicas del espacio presacro (*RAPA*) (Tabla 4.13.).

La cirugía prolongada, superior a 5 horas, mostró una Odds ratio de 1.76 [1.10-2.81]: el espacio presacro presentaría mayor posibilidad de presentar alteraciones anatómo-radiológicas postquirúrgicas ha medida que el tiempo quirúrgico aumentara, esto es, que el estrés quirúrgico se prolongara en el tiempo. El aumento de inflamación por el aumento de eventos pro-inflamatorios post-resección en el lecho tumoral secundaria a complicaciones de carácter quirúrgico presentó una Odds ratio de 6.45 [3.68-11.31], es decir, la probabilidad de presentar una alteración radiológica presacra fue seis veces superior en aquellos pacientes que presentaron un aumento de eventos inflamatorios a consecuencia de una complicación postquirúrgica.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE			
	OR	IC 95%	p (LR)
Cirugía Larga (>5horas)	1.76	1.10-2.81	0.018
Eventos pro-inflamatorios en el área presacra	6.45	3.68-11.31	0.000

OR: Odds ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR): significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 4.13. Análisis multivariante mediante Regresión Logística de los factores predictivos de RAPA.

4.2.4. FACTORES PREDICTIVOS DE SUPERVIVENCIA LIBRE DE RAPA.

4.2.4.1 ANÁLISIS UNIVARIANTE.

En la Tabla 4.14 se resumen los resultados obtenidos tras realizar el análisis univariante con las principales variables para el tiempo de aparición de RAPA.

ANÁLISIS UNIVARIANTE DEL TIEMPO A LA APARICIÓN DE LA ALTERACIÓN PRESACRA			
	HR	IC 95%	p (LR)
Sexo	0.908	0.68-1.20	ns
Edad	1.002	0.99-1.01	ns
Oxaliplatino	0.734	0.54-0.996	0.047
Duración de la RT	1.158	1.002-1.330	0.048
Dosis de RT	1.001	1-1.001	0.043
Dosis >4500cGy	0.546	0.34-0.859	0.009
Laparoscopia	0.611	0.427-0.875	0.007
Cirugía >5 horas	1.429	1.082-1.889	0.012
Complicación postquirúrgica	3.107	2.32-4.14	0.000
Complicación quirúrgica	3.549	2.66-4.734	0.000
Complicación médica	1.424	0.631-3.211	ns
Estancia de ingreso (días)	1.015	1.00-1.021	0.000
Evento pro-inflamatorio	3.923	2.933-5.24	0.000
R0/R1	0.32	1.079-5.522	0.032
Número de ganglios positivos	1.095	1.019-1.176	0.013
N+post	1.46	1.059-2.031	0.006

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 4.14. Análisis mediante regresión univariante de Cox de la supervivencia libre de alteración presacra en función de los principales factores predictivos de RAPA.

No se observaron diferencias significativas en las variables demográficas.

En las variables del tratamiento neoadyuvante, el empleo de Oxaliplatino (HR 0.73, IC 0.54-0.99), la duración de la radioterapia (HR 1.158, IC 1.00-1.33) y la dosis de radioterapia (HR 1.001 (IC 1-1-001)) presentaron diferencias, al límite de la significación, para el tiempo de aparición de alteración presaca.

Cuando el paciente recibió dosis de radioterapia externa neoadyuvante por encima de los 4500cGy existieron diferencias significativas, con una Hazard Ratio de 0.54 [0.34-0.859].

Las variables quirúrgicas fueron determinantes en el análisis de los factores predictivos para la aparición de *RAPA*. La técnica laparoscópica presentó una Hazard ratio de 0.61 [0.42-0.87]. La presencia de complicación postquirúrgica resultó ser un factor predictivo para la aparición de *RAPA* (Hazard ratio 3.1 [2.32-4.14] y las complicaciones que provocaban un aumento de los eventos pro-inflamatorios se detectaron como factor predictivo claramente significativo (HR 3.9, $p=0.000$).

Respecto a la respuesta postratamiento observada en la pieza quirúrgica la resección completa R0 presentó significación estadística para la aparición de *RAPA*, así como el número de ganglios positivo (HR 1.09 [1.059-2.03]) y el estadio N de los ganglios ypN+ (HR 1.46 [1.05-2.03]).

4.2.4.2. ANÁLISIS MULTIVARIANTE.

Una vez completado el análisis multivariante mediante regresión de Cox, dos variables se incluyeron finalmente en el modelo predictivo final para el riesgo de aparición de alteración presaca (Tabla 4.15).

Según dicho modelo, dos parámetros , uno quirúrgico y otro de respuesta tumoral se comportaron como factores de riesgo independientes de aparición de alteración presacra.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE DEL TIEMPO A LA APARICIÓN DE LA ALTERACIÓN PRESACRA			
	HR	IC 95%	p (LR)
N postoperatorio	1.49	1.070-2.087	0.019
Eventos pro-inflamatorios en el área presacra	3.882	2.89-5.20	0.000

HR: Hazard ratio. IC 95%: Intervalo de confianza del 95%. p(LR):significación del test de máxima verosimilitud.

Tabla 4.15. Análisis mediante regresión multivariante de Cox de la supervivencia libre de alteración presacra en función de los principales factores predictivos de RAPA.

La presencia de eventos pro-inflamatorios en el espacio presacro aumento hasta 3.8 veces [2.89-5.20] el riesgo de aparición de alteración radiológica presacra. El estadio postoperatorio del estado de los ganglios linfáticos (ypN+) se asoció de forma significativa e independiente a una mayor probabilidad de aparición de RAPA (HR 1.49, [1.07-2.08].

4.3. ANÁLISIS DE LA RECIDIVA PRESACRA.

De toda la muestra de 397 paciente, se describieron un total de 109 masas presacras, 92 (84.4%) fueron catalogadas como masas no benignas y 17 (15.6%) como recidivas presacras.

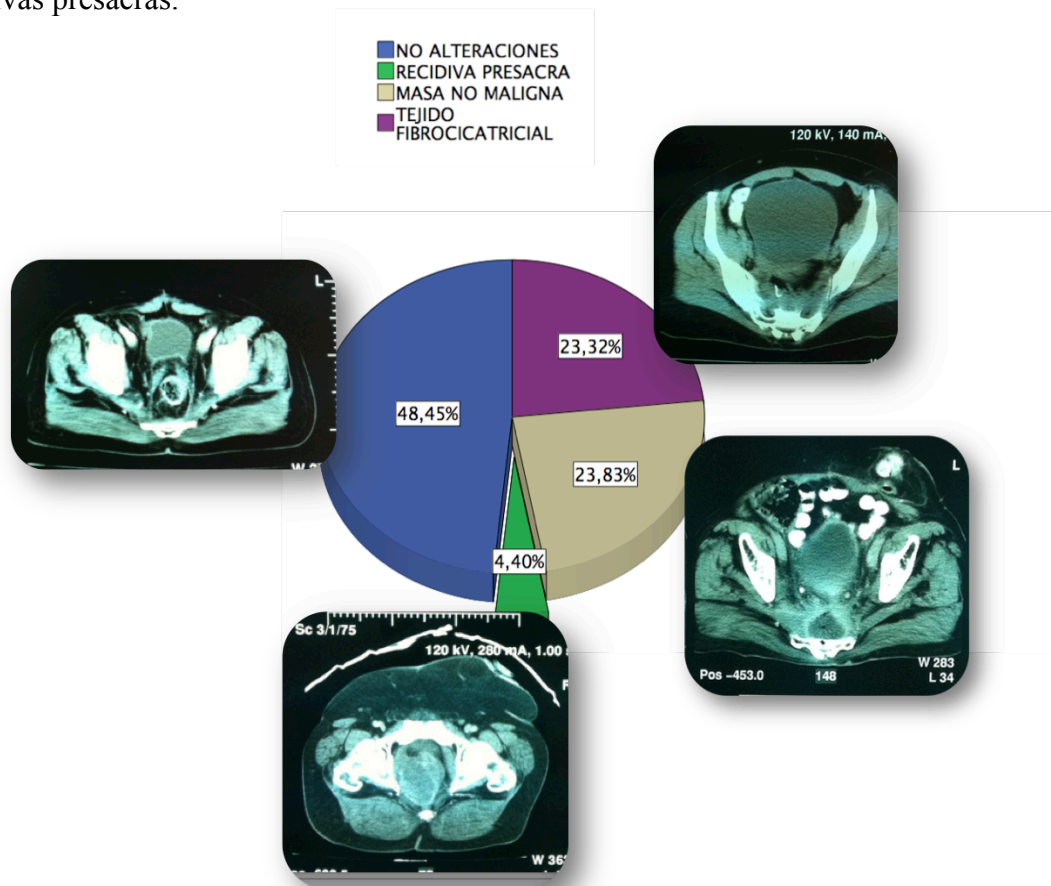


Figura 4. 23. Descripción de todos los eventos presacros.

4.3.1. ANÁLISIS DE LA SUPERVIVENCIA.

La supervivencia global actuarial a 5 años fue del 90% para los pacientes que presentaron características de masa benigna frente a 31% en los pacientes que presentaron recidiva presacra, $p=0.000$. (Figura 4.24).

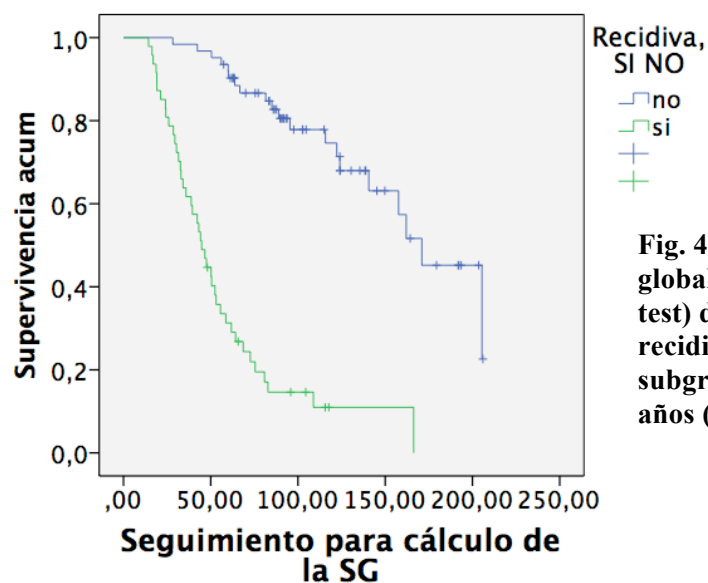


Fig. 4.24. Supervivencia global actuarial (log-rank test) de la aparición de recidiva para el subgrupo *RAPA*. (SG 5 años (90% vs. 31%),

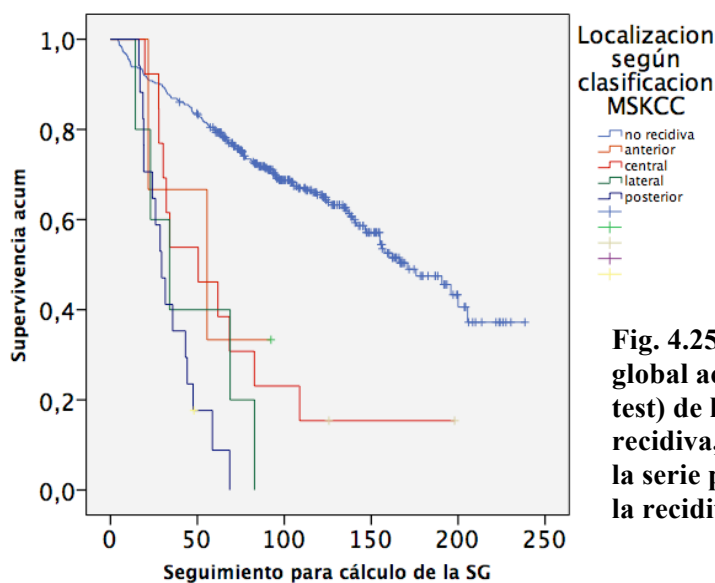


Fig. 4.25. Supervivencia global actuarial (log-rank test) de la aparición de recidiva, análisis de toda la serie por topografía de la recidiva local.

También se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad mediante test de Log-rank: SLE actuarial a 5 años de 0% en el grupo de la recidiva presacra vs. 69% en el grupo de las masa benigna, respectivamente ($p=ns$).

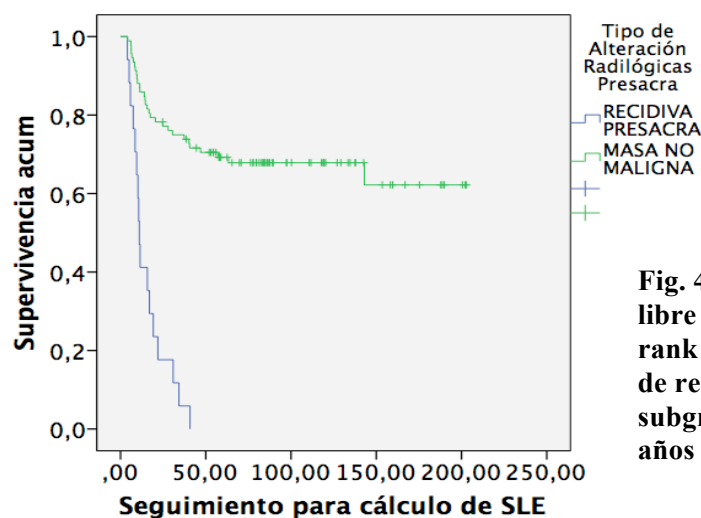


Fig. 4.26. Supervivencia libre de enfermedad (log-rank test) de la aparición de recidiva para el subgrupo *RAPA*. (SLE 5 años (69% vs. 0%),

4.3.2 ANÁLISIS DEL CRECIMIENTO DE LA MASA PRESACRA.

Para el cálculo del crecimiento volumétrico de la masa presacra a lo largo del seguimiento se realizó, como ya explicamos en el punto 3.5., un cálculo matemático del volumen de la masa. Calculamos una nueva variable, una razón, a la que llamamos “razón de cambio de volumen de la masa” que calculamos con la fórmula: volumen medido en el último TC de seguimiento/ volumen medido en el primer TC donde fue diagnosticada.

Realizado el análisis univariante de la aparición de recidiva presacra mediante regresión logística se observó que por cada unidad que aumentaba la razón de cambio de volumen aumentaba la probabilidad de recidiva en 1.77 [1.199-2.627].

Este modelo lo testamos con una curva ROC de regresión logística univariante, detectando el punto de corte para la variable “razón de cambio de volumen de la masa” en >1 con una sensibilidad del 85% y especificidad del 75%. (Figura 4.27)

Realizado nuevamente el modelo de regresión logística con la nueva variable presencia de una “razón de cambio de volumen >1 ” presenta una OR de 17.7 [IC 3.644-85.97], esto es por cada punto de aumento en el crecimiento de la masa el riesgo estimado de tratarse de una recidiva es de 17.7. (Tabla 4.16).

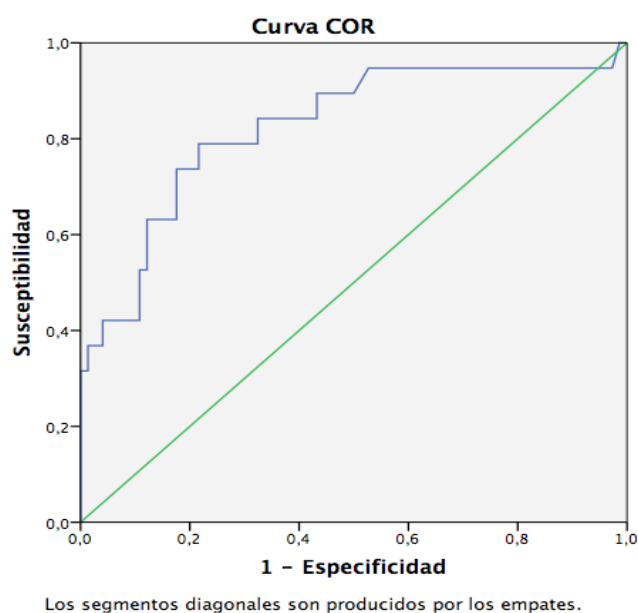


Fig. 4.27. Curva ROC de regresión logística univariante para la variable razón de cambio de volumen de la masa.

ANÁLISIS UNIVARIANTE DE LA APARICIÓN DE RECIDIVA PRESACRA

	OR	IC 95%	p (LR)
Sexo	0.824	0.334-2.032	ns
Edad	1.001	0.96-1.044	ns
Duración de la RT	1.628	0.945-2.805	ns
Resección Completa	5.591	0.879-35.55	ns
Razón de cambio	1.77	1.199-2.637	0.004
Razón de cambios > 1.	17.70	3.64-85.97	0.000
Presencia de datos de infiltración al diagnóstico	0.129	0.014-1.146	ns
Presencia de liquido al DCo	1.981	0.876-4.480	ns
Presencia de gas al dco	0.955	0.436-2.089	ns
Presencia de infiltración en ultimo dco	6.879	2.077-22.789	ns
Presencia de liquido en ultimo TAC	1.089	0.482-2.465	ns
Presencia de gas en ultimo TAC	0.831	0.409-2.051	ns

Tabla 4.16. Análisis Univariante de la aparición de recidiva

5. DISCUSIÓN

*“ Toda la ciencia no es más que un refinamiento
del pensamiento cotidiano”.*

ALBERT EINSTEIN (1879-1955).
Físico alemán, Premio Nobel de Física en 1921 por
describir la Teoría de la relatividad.

5.1. TOPOGRAFÍA DE LA RECIDIVA PÉLVICA.

El cáncer de recto localmente avanzado se beneficia del tratamiento neoadyuvante con quimioirradiación combinada seguida de cirugía y posterior quimioterapia adyuvante. Diversos estudios y metaanálisis confirman su aportación en términos de mejoría en el control loco-regional y supervivencia libre de progresión, con moderado impacto en la supervivencia global. [31, 39, 79].

En los últimos años, se ha observado un cambio sutil en la distribución de la recidiva local en la pelvis, lo que implica la participación de mecanismos diferentes en su desarrollo. En términos generales, en los años pre-TME la mayoría de las recurrencias fueron centrales y anteriores y desde la adopción de terapias combinadas dominan las recidivas laterales y posteriores (presacras) [152].

La mediana de la supervivencia libre de recidiva local para toda la serie fue de 84 meses, mientras que para los que tuvieron una recaída local fue de 16 meses. Con una mediana de seguimiento de más de 7 años se documentaron treinta y ocho (9.6%) recidivas tumorales locales. La recurrencia pélvica presacra fue, en términos de ubicación dentro de la pelvis (según la clasificación del MSKCC), la más frecuente, con un total de 17 recurrencias (44.7%); seguida de la recidiva central (anastomótica) con 13 (34.2%) , 5 laterales (13.2%) (ganglionares o pélvicas óseas) y 3 (7.8%) anteriores (uretrales o vaginales). El síntoma más frecuente fue el dolor (34.2%) seguido de la hemorragia (13.2%). Catorce (3.5%) de las 38 recidivas fueron de carácter mixto.

Dieciséis recidivas locales (42%) fueron rescatadas quirúrgicamente. Cuatro tras el tratamiento multimodal consiguieron la remisión completa, 7 presentaron progresión local, 20 progresión local y a distancia, 3 progresión a distancia y 2 fallecieron por complicaciones tras el tratamiento de rescate. La supervivencia global actuarial a 5 años de los pacientes que presentaron una recidiva pélvica: presacra, central, lateral y anterior fue del 8%, 46%, 40% y 33%, respectivamente.

Resulta interesante destacar la baja incidencia de recurrencias registradas en el área de tratamiento con IOERT. A pesar de que la radioterapia intraoperatoria no demostró en

el presente análisis ser un factor predictivo en la recidiva local ni en la presacra (probablemente debido a la escasez de recidivas y de pacientes que no fueron sometidos a IOERT), sólo se registraron diecisiete recidivas en la región presacra entre los 331 pacientes que recibieron sobreimpresión intraoperatoria con electrones, lo que nos detecta una tasa de recidiva dentro del campo de IOERT del 3%.

INCIDENCIA RELATIVA DE LOS SUBSITIOS DE LA RECURRENCIA EN LA PELVIS

Autor	Tratamiento	% de RECURRENCIA				
		Anastomótica	Anterior	Posterior	Perineal	Lateral
Gunderson et al. [151]	Pre-TME	-	40	19	31	10
Pilipshen et al [134] (1968-1976)	Pre-TME	40	10		40	10
Hruby et al [153] (1979-1996)	Pre TME	21	10.7	47	11	11
Dutch Trial [154] (1996-1999)	TME	24	18	32	5	18
Dutch Trial [154] (1996-1999)	Curso corto + TME	13	16	41		25
Syk et al [155] (1995-1999)	Curso corto + TME	37	30	10		18
Yu et al [156] (1989-2001)	RT+cirugía		44	28		10
Hötch et al [157] (1998-2001)	QRT+TME		60	29		10
Kim et al [158] (2001-2005)	QRT+TME		20			80
Kusters et al [136] (1993-2002)	LA EXTENDIDA UNILATERAL	25		16	16	40
Kusters et al [136] (1993-2002)	LA EXTENDIDA BILATERAL	20		10	16	16

Tabla 5.1. Incidencia de recidiva pélvica en los distintos estudios publicados.

En el estudio europeo de IOERT que incluyó 605 pacientes tratados en 4 instituciones con radioterapia preoperatoria (64% quimiorradioterapia), cirugía con IOERT y quimioterapia adyuvante (42%) [159] se observó la recidiva local en 61 pacientes (12% a los 5 años). Los factores de riesgo asociados a la recurrencia local fueron la ausencia de downstaging, la presencia de metástasis ganglionares, el margen quirúrgico circunferencial afecto y la ausencia de quimioterapia adyuvante. En los pacientes que recibieron quimioterapia adyuvante la tasa de recidiva local fue del 5,5% frente al 12% en los pacientes que no lo hicieron ($p = 0,026$). Pocas instituciones expertas en IOERT han informado de un análisis detallado del sitio anatómico de recidiva local después de la terapia de modalidad combinada incluyendo IOERT. Además estos estudios son heterogéneos en las estrategias de tratamiento, incluyendo radioterapia preoperatoria o postoperatoria sola, o quimiorradioterapia mixta (ver tabla 5.1).

En la Universidad de Heidelberg, Roeder y cols. [98], de 247 pacientes tratados con tratamiento neoadyuvante y posterior cirugía con componente de IOERT ($n=88$) y con una mediana de seguimiento de 59 meses, el control de la enfermedad se correlacionó positivamente con la ausencia de afectación ganglionar y la resección completa; sólo 7 pacientes desarrollaron una recaída presacra dentro del campo de tratamiento con IOERT (2,8%). Entre los factores predisponentes a la recidiva a nivel retrovesical /retroprostática fue el tamaño tumoral T4 (3 de 5 recurrencias) y a nivel presacro la presencia de ganglios positivos (4 de 7 recurrencias).

El Hospital Catharina y la Universidad de Leiden [138] han analizado los patrones de recurrencia local después de un tratamiento multimodal y combinado con IOERT tras la cirugía, de un total de 290 pacientes tratados entre 1994 y 2006, tras 5 años de seguimiento, 34 pacientes (13,2%) desarrollaron recidivas locales : 47% presacra (5% de la cohorte total). En el 53% de los procedimientos la radioterapia intraoperatoria se realizó de manera lateralizada o ventral, y no centrada sobre el espacio presacro. Se produjeron 17 recidivas dentro del campo de IOERT. Los factores que se correlacionaron de manera significativa tanto en el análisis univariante como multivariante fueron la implicación del margen circunferencial y la distancia del tumor de más de 5 cm del margen anal. Calvo y cols. [159] recoge en su estudio de 2014 los resultados a largo plazo de los patrones

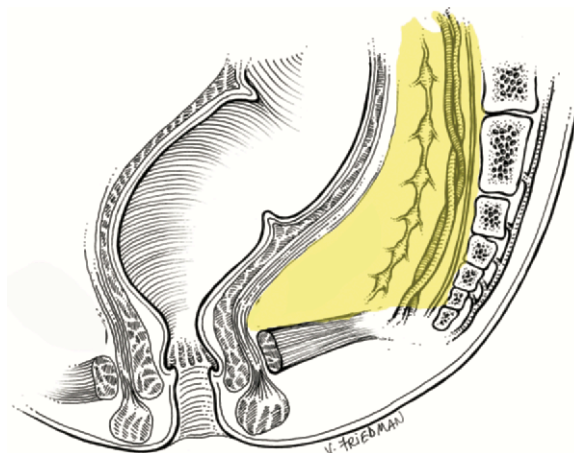
topográficos y de recaída locorregional de nuestra serie, definiendo que si existen los factores: margen de resección R1, ypN + y resección abdominoperineal hay un mayor riesgo de recaída en el campo de IOERT; mientras que los pacientes con grado histológico tumoral 3, resección R1, márgenes distales <1cm y ausencia de QT adyuvante el riesgo de recidiva es mayor fuera del campo de IOERT.

El estudio de la recidiva presacra desde una visión anatómo-embriológica, fue realizado por Kusters y cols. [139]. Examinó 10 pelvis de fetos humanos con el objetivo de analizar el desarrollo de estructuras linfáticas de la pelvis humana, en particular la distribución de los ganglios linfáticos laterales y su relación con el mesorrecto. La reconstrucción tridimensional en los cortes histológicos describieron como los ganglios linfáticos laterales comprenden una gran proporción del volumen del tejido pélvico y la ausencia de ganglios linfáticos situados en la zona presacro. Las conexiones entre el mesorrecto y el sistema ganglionar extramesorectal se encontraron en todas las pelvis fetales. La hipótesis planteada por los investigadores fue que la movilización de las células del líquido linfático rectal y las tumorales desembocan en el sistema linfático lateral. Si se produce una fuga de estas células tras la TME lo que se esperaría que fuera a través del ligamento lateral pero el líquido es recogido en un seroma presacro y por tanto se produciría aquí la posterior recidiva.

5.2. ANATOMÍA RADIOLÓGICA POST-RESECCIÓN.

El espacio presacro es un espacio clínicamente relevante, se encuentra en la intersección del esqueleto axial, eje neural, y los tejidos blandos de la pelvis. Sus límites anatómicos incluyen el recto anterior; la fascia presacra, el sacro y el cóccix por detrás; y el elevador del ano inferiormente (Figura 5.1.). La fascia presacra se extiende inferiormente y separa el espacio presacro del espacio supraelevador. El espacio presacro está limitado por la reflexión peritoneal pélvica superior y los vasos ilíacos y los uréteres lateralmente. Sus contenidos incluyen el tejido osteocondral desde el sacro y el cóccix, el tejido nervioso de la cola de caballo y ramas del plexo sacro, y el tejido mesenquimal adyacente, así como tejido conectivo circundante y la sangre y los vasos linfáticos. [160]

Figura 5.1. Espacio presacro.



La tomografía computarizada (TC) se ha demostrado que es un método sensible para el seguimiento de los pacientes tratados de cáncer de recto tras la cirugía para determinar tanto la presencia y el grado de recurrencia pélvica en el paciente.

La claridad con la que la TC puede demostrar la anatomía pélvica permite detectar pequeñas recurrencias antes del desarrollo de síntomas y valorar la evolución de estos cambios postoperatorios normales, además de establecer una correlación con el tipo de procedimiento quirúrgico y las complicaciones clínicas derivadas del mismo.

El primer objetivo de nuestro estudio fue el de analizar las características anatómo-radiológicas de la pelvis posterior en los 397 pacientes tratados de cáncer de recto localmente avanzado post-neoadyuvancia y post-resección radical. Se observó en nuestra serie que tras la cirugía de resección podían aparecer alteraciones en el espacio presacro que eran necesarias categorizar para poder determinar si se trataban de recurrencias o eran alteraciones secundarias a los tratamientos recibidos y su iatrogenia.

Los subtipos que se encontraron fueron tres: espacio presacro normal, el tejido fibrocicatricial, la masa presacra.

El espacio presacro normal tras la cirugía se observó en 187 pacientes (48.4%) de las ocasiones y correspondía a un espacio presacro sin ninguna alteración, incluyendo el concepto radiológico de cadeneta postquirúrgica.

En 90 pacientes (23.3%) se detectaron cambios fibrocicatriciales en el área presacra, se definieron desde el punto radiológico como las alteraciones lineales no medibles por no poder delimitarse claramente, o las masas menores de 4 cm, de densidad baja o intermedia. Ningún tejido fibrocicatricial evolucionó y resultó ser una recidiva presacra, por lo que en el análisis para detectar factores dentro de las *RAPAs* que pudieran alertarnos de una posible recidiva presacra esta alteración fue excluida.

Ciento nueve (27.5%) pacientes presentaron masas en el espacio presacro, descritas como alteraciones medibles, bien definidas, de mas de 4cm, de densidad intermedia. Dentro de estas se detectaron que diecisiete eran recidivas locales posteriores, radiológicamente presentaban una mayor densidad que las masas presacras benignas y datos infiltrativos a los tejidos adyacentes.

Ya en 1983, Kelvin y cols. [161] analizaron diez pacientes asintomáticos, que se habían sometido a resección del carcinoma rectal de manera prospectiva. El análisis consistió en que por al menos tres veces mediante tomografía computarizada (TC) pélvico en los 24 meses tras la cirugía se valoró el espacio presacro. De los siete pacientes que habían sido sometidos a una resección abdominoperineal, en cinco se encontraron una masa presacra debido a los cambios postoperatorios normales dentro de los primeros 4 meses. La masa mostró una disminución variable entre los 4 y 9 meses después de la operación y evolucionó a una visión más clara, la separación parcial del sacro, o a un cambio en la configuración de una franja transversal delgada. Estos cambios indicaron que la TC era una buena opción diagnóstica para la diferenciación de una masa postoperatorio normal de una recurrencia local. En los otros cinco pacientes, no se observó masa postoperatorio.

En 1995, Watanabe y cols. [162] analizó los cambios que se producían en el espacio presacro y su relación con la dosis en el tratamiento radioterápico recibido. El conocimiento de las características de los cambios postirradiación en el TC fue útil para el diagnóstico en pacientes con neoplasias pélvicas. En 55 pacientes de un total de 60 exámenes observó cambios postirradiación en el tejido rectal y perirrectal. Estos cambios consistieron en aumento de la densidad de la grasa perirrectal (48.6%) e hinchazón de la

pared rectal (8%) de los pacientes, respectivamente, independientemente de la dosis de radiación (por debajo de los 30Gy). El ensanchamiento del espacio presacro se observó en 8% de los pacientes que recibieron una dosis rectal de menos de 45 Gy, un porcentaje que aumentó a 16% para los pacientes que recibieron 45 Gy o más. El engrosamiento de la fascia perirrectal aumentó la densidad de la grasa perirrectal, el ensanchamiento del espacio presacro y los cambios musculares se valoraron aunque no se tuvo en cuenta el tiempo transcurrido desde la radioterapia a la realización de la TAC.

Butch y cols. [163] describió tres subtipos de apariencias morfológicas tras resección abdominoperineal de cáncer de recto a las que realizó biopsia. Las masas fueron divididos en masa sólida, masas con zona central de baja densidad, y masas que contenían gas. Al total de 28 pacientes se realizó biopsia vía transglútea. De los 19 pacientes con una masa sólida homogénea, 15 tenían biopsia compatible con adenocarcinoma recurrente. En los otros nueve pacientes, que tenían baja densidad masas con o sin gas, no fue posible ofrecer un diagnóstico por TC y la biopsia desveló la presencia de abscesos y necrosis después del tratamiento.

5.3. FACTORES PREDICTIVOS DE LAS ALTERACIONES RADIOLÓGICAS EN LA REGIÓN PRESACRA.

Se realizó un análisis para detectar posibles factores de riesgo que influyan en la aparición de *RAPA*.

Del total de 397 pacientes de nuestra serie, ciento noventa y nueve presentaron alteraciones radiológicas en el espacio presacro definidas como hemos descrito previamente. Se realizó un primer análisis para determinar las variables relacionadas con la aparición de *RAPA* mediante un análisis univariante. La administración de dosis de radioterapia externa por encima de 4500cGy fue la única variable del tratamiento neoadyuvante que presentó significación estadística para la presencia de *RAPA*.

El mayor número de variables relacionadas con la presencia de *RAPA* fueron las de tipo quirúrgico. La técnica laparoscópica se asoció de manera significativa a la aparición

de *RAPA* , Odds Ratio de 1.9 [IC 1.06-3.42] , intervalo próximo a la no significación. Este dato podría parecer incongruente con la siguiente variable, cirugía larga (mayor de 5 horas) ya que la técnica laparoscópica suele ser de más corta duración que la cirugía abierta. Seguramente exista un sesgo de selección en la variable técnica laparoscópica debido a que ésta empezó a emplearse a partir de 2006 y 57 pacientes se reclutaron desde entonces a 2010. Si realizamos el análisis exclusivamente desde 2006 para que las comparaciones entre aparición de *RAPA* y ausencia de *RAPA* la técnica laparoscópica pierde su significación (Odds Ratio 0.725, $p=0.34$).

Las cirugías de más de 5 hora horas presentaron relación con la aparición de *RAPA* (OR, 1.93, $p=0.002$) en probable relación a mayor dificultades de acceso quirúrgico a la pelvis o complicaciones durante el proceso quirúrgico.

Las complicaciones de tipo quirúrgico en las que hubo un aumento de eventos pro-inflamatorios debido a sangrado , dehiscencia anastomótica, infección del área quirúrgica presentaron una relación clara con la presencia posterior de alteraciones radiológica en el área presacra; así fue 4.99 veces ($p=0.000$) más frecuente la aparición de *RAPA* en aquellos paciente que tuvieron una complicación quirúrgica y hasta 6.61 veces ($p=0.000$) mas frecuente cuando hubo aumento de sustancia que favorecían la inflamación y/o la infección.

El número de ciclos de QT también presentó significación para la aparición de *RAPA* (OR 1.07, $p=0.037$), pero la variabilidad en el número de ciclos a lo largo del tiempo de reclutamiento de la serie, donde durante los primeros 10 años, de 1995 a 2005 se empleaban esquemas de quimioterapia con protocolo de 4 ciclos adyuvante frente a 8 ciclos que se emplean desde la introducción del FOLFOX 4, hace que estos datos debamos describirlos con cautela ya que podría tratarse de otro sesgo de selección.

En el análisis multivariante de todas la variables que presentaron significación en el estudio univariante de *RAPA* , solamente la cirugía larga mayor de 5 horas (Odds Ratio de 1.76[IC 1.10-2,81]) y la presencia de eventos pro-inflamatorios (Odds Ratio de 6.45[IC 3.68-11.31]) fueron detectados como factores predictivos de *RAPA*.

En un segundo análisis se realizó una regresión de COX para determinar los factores del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado que predicen la aparición del *RAPA* en el tiempo. De nuevo la técnica laparoscópica presentó significación pero realizado el análisis exclusivamente para los pacientes tratados a partir de 2006, y por tanto los grupos de comparación hacerlos coetáneos, desapareció (Hazard Ratio 1.24, $p=0.294$).

De nuevo las variables quirúrgicas aparecieron como las mas determinantes para la aparición de *RAPA*, las cirugías mayores de 5 horas (HR 1.42, $p=0.012$) y las complicaciones postquirúrgicas (HR 3.10, $p=0.000$) fueron factores predictivos de aparición de *RAPA* en el tiempo. Aquellos que presentaron complicaciones postquirúrgicas que aumentaban la presencia de eventos pro-inflamatorios tuvieron casi 4 veces mas la posibilidad de aparición en el tiempo de *RAPA*.

El número de ganglios detectados en la pieza quirúrgica tras tratamiento neoadyuvante y quirúrgico radical también parece ser un factor predictor (HR 1.46 [IC 1.059-2.031], lo que puede estar en relación con cirugías más largas y dificultosas por peor respuesta tumoral a los tratamientos previos.

En el análisis multivariante la presencia de eventos pro-inflamatorios en el área presacra (HR 3.88, IC 2.89-5.20]) y la situación ganglionar postneoadyuvancia N+ (HR 1.49, [IC 1.07-2.08]) fueron los factores predictivos de *RAPA* en el tiempo.

El único factor que se encontró en el grupo de las masas presacras determinante significativamente con la aparición o desarrollo de una recidiva presacra fue la razón de cambio de la masa mayor de 1, como ya explicamos antes, esta aumentaba por cada punto de cambio en aumento 17 veces las posibilidades de recidiva.

La ausencia de estudios institucionales que hayan estudiado los factores relacionados con la aparición de alteraciones radiológicas en el espacio presacro tras el tratamiento intensivo y multimodal del cáncer de recto localmente avanzado no nos permite realizar una discusión crítica de nuestros resultados.

El conocimiento temprano de la situación de recaída local presacra puede ayudar a una rápida y oportuna intervención que mejore los resultados tanto en el control local

como sistémico a corto y largo plazo. La frecuencia con la que se diagnosticó por TC la existencia de una recidiva local presacra, por las características radiológicas, que resultó finalmente tratarse de una masa benigna no se ha registrado en este estudio; sin embargo, el poder determinar en la práctica clínica un algoritmo de decisión para precozmente establecer, ante el hallazgo de una alteración radiológica en el espacio presacro, una actitud clínica temprana puede cambiar el devenir de los pacientes que presentan una recaída en esta región.

6. CONCLUSIONES.

“Dejemos de temer a aquello
que se ha aprendido a entender”.

MARIE CURIE (1867-1934).
Desarrolló la Teoría de la Radiactividad.
Premio Nobel de Física (1903) y
Premio Nobel de Química (1911).

1. En la historia natural en el cáncer de recto tratado con tratamiento neoadyuvante, la aparición de alteraciones radiológicas en el área presacra es un evento frecuente y singular que se desarrolla en un contexto de efecto terapéutico inducido.
2. El seguimiento evolutivo de la alteraciones radiológicas presacras permite caracterizar anatomo-radiológicamente tres subtipos de imágenes por TC de seguimiento: espacio presacro normal, tejido fibrociatrical y masa presacra.
3. El estudio de los factores de riesgo para la presencia de alteración radiológica presacra muestra que la cirugía prolongada, mayor de 5 horas, (Odds Ratio de 1.76[IC 1.10-2,81]), la presencia de eventos pro-inflamatorios en el área presacra (HR 3.88, IC 2.89-5.20]) y las metástasis radio-resistentes ganglionares post-neoadyuvancia (ypN+) (HR 1.49, [IC 1.07-2.08]) son factores predictivos para su aparición.
4. La oligo-recurrencia presacra es un evento poco frecuente en nuestra serie (4.4%) y está en relación con elementos de adversidad microscópicos (margen de resección R1, ypN+) y procedimientos de alto estrés tisular (resección abdominoperineal).
5. El único factor que determina que una masa presacra sea una recidiva local en el área posterior de la pelvis es la razón de cambio volumétrico mayor de 1, con una sensibilidad de 85% y especificidad del 75% según nuestro modelo. Por cada punto que aumente la razón de cambio volumétrico de la masa la probabilidad de que sea una recidiva presacra aumentará 17 veces ($p = 0.000$).

7. BIBLIOGRAFÍA.

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136(5).
2. De Angelis R, et al. EUROCARE-5 Working Group. Cancer survival in Europe 1999-2007 by country and age- results of EUROCARE-5 a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):23-34.
3. Valentini V, Beets-Tan R, Borras JM, et al. Evidence and research in rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2008;87(3):449-74.
4. Flossmann E, Rothwell PM. British Doctors Aspirin Trial and the UK-TIA Aspirin Trial. Effect of aspirin on long-term risk of colorectal cancer: consistent evidence from randomised and observational studies. *Lancet*. 2007;369(9573):1603-13.
5. Towler B, Irwig L, Glasziou P, et al. A systematic review of the effects of screening for colorectal cancer using the faecal occult blood test, hemoccult. *BMJ*. 1998 Aug 29;317(7158):559-65.
6. Gaertner WB, Kwaan MR, Madoff RD, et al. Rectal cancer: An evidence-based update for primary care providers. *World J Gastroenterol*. 2015 Jul 7;21(25):7659-71.
7. Edge SB, Byrd DR, Compton CC, eds. American Joint Committee on Cancer., and American Cancer Society., *AJCC Cancer Staging Manual*. 7th ed. 2010, New York, NY.: Springer, 2010. pagina?
8. Bipat S, Glas AS, Slors FJ, et al. Rectal cancer: local staging and assessment of lymph node involvement with endoluminal US, CT, and MR imaging--a meta- analysis. *Radiology* 2004; 232: 773-783.
9. Santoro GA, D'Elia A, Battistella G, et al. The use of a dedicated rectosigmoidoscope for ultrasound staging of tumours of the upper and middle third of the rectum. *Colorectal Dis* 2007; 9: 61-66.
10. Lopez-Köstner, et al. Rectal cancer: diagnosis. study and staging. *Rev. Chilena de Cirugía* 2012; 64 : 199-209.
11. MERCURY Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the MERCURY study. *Radiology* 2007; 243: 132-139.
12. Lahaye MJ, Engelen SM, Nelemans PJ, et al. Imaging for predicting the risk factors the circumferential resection margin and nodal disease of local recurrence in rectal cancer: a meta-analysis. *Semin Ultrasound CT MR* 2005;26:259-68.

13. Ichikawa T, Erturk SM, Motosugi U, et al. High-B-value diffusion-weighted MRI in colorectal cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 181-184.
14. Mizukami Y, Ueda S, Mizumoto A, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for detecting lymph node metastasis of rectal cancer. *World J Surg* 2011; 35: 895-899.
15. Barbaro B, Fiorucci C, Tebala C, Valentini V, Gambacorta MA, Vecchio FM, et al. Locally advanced rectal cancer: MR imaging in prediction of response after preoperative chemotherapy and radiation therapy. *Radiology* 2009;250:730-9.
16. Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, et al. Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose wholebody PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998;206:755–760.
17. Kantorova I, Lipska L, Belohlavek O, et al. Routine (18)F-FDG PET preoperative staging of colorectal cancer: comparison with conventional staging and its impact on treatment decision making. *J Nucl Med* 2003;44:1784–1788.
- 18 Kinner S, Antoch G, Bockisch A, et al. Whole-body PET/CT-colonography: a possible new concept for colorectal cancer stanging. *Abdom Imaging* 2007. Sep-Oct;32(5):606- 12.
19. Veit P, Kuehle CA, Beyer T, et al. Whole body positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) tumour staging with integrated PET/CT colonography: technical feasibility and first experience in patients with colorectal cancer. *Gut* 2006;55:68-73.
- 20: Faucheron JL. Pelvic anatomy for colorectal surgeons. *Acta Chir Belg.* 2005 Sep-Oct;105(5):471-4.
- 21: Heald RJ, Moran BJ. Embryology and anatomy of the rectum. *Semin Surg Oncol.* 1998 Sep;15(2):66-71.
- 22: Dujovny N, Quiros RM, Saclarides TJ. Anorectal anatomy and embryology. *Surg Oncol Clin N Am.* 2004 Apr;13(2):277-93.
- 23 Heald RJ, Husband EM, Ryall RD. The mesorectum in rectal cancer surgery. The clue to pelvic recurrence ? *Br J Surg*, 1982, 69: 613-6.
24. Godlewski G, Prudhomme M. Embryology and anatomy of the anorectum. Basis of surgery. *Surg Clin North Am.* 2000 Feb;80(1):319-43.
25. Klein CA. Parallel progression of primary tumours and metastases. *Nat Rev Cancer.* 2009;9:302–312.

26. Fisher B. Biological research in the evolution of cancer surgery: a personal perspective. *Cancer Res.* 2008;68:10007–10020.
27. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary rectal cancer management: 2nd European Rectal Cancer Consensus Conference (EURECA- CC2). *Radiother Oncol* 2009; 92: 148–163.
28. Martling AL, Holm T, Rutqvist LE, et al. Effect of a surgical training programme on outcome of rectal cancer in the County of Stockholm. Stockholm Colorectal Cancer Study Group, Basingstoke Bowel Cancer Research Project. *Lancet.* 2000;356:93–96.
29. Minsky BD. Adjuvant therapy for rectal cancer. ASCO Annual Meeting Educational Book. *J Clin Oncol* 2002; 472-477.
30. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL, et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 709-715.
31. Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740.
32. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1926-1933.
33. Local recurrence rate in a randomised multicentre trial of preoperative radiotherapy compared with operation alone in resectable rectal carcinoma. Swedish Rectal Cancer Trial. *Eur J Surg* 1996; 162: 397-402.
34. Cammà C, Giunta M, Fiorica F, et al. Preoperative radiotherapy for resectable rectal cancer: A meta-analysis. *JAMA* 2000; 284: 1008-1015.
35. van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. *Lancet Oncol* 2011; 12: 575-582.
36. Weinstein GD, Rich TA, Shumate CR, et al. Preoperative infusional chemoradiation and surgery with or without an electron beam intraoperative boost for advanced primary rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995; 32: 197-204.
37. Bosset JF, Calais G, Daban A. Does the addition of chemotherapy to radiation increase acute toxicity in patients with rectal cancer: Report of 22921 EORTC phase III trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 294.

38. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F, et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 9203. *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625.
39. Bosset JF, Collette L, Calais G, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123.
40. Ceelen WP, Van Nieuwenhove Y, Fierens K. Preoperative chemoradiation versus radiation alone for stage II and III resectable rectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1).
41. Swedish Rectal Cancer Trial: Improved survival with preoperative radiotherapy in resectable rectal cancer: Swedish Rectal Cancer Trial. *N Engl J Med* 336:980-987, 1997.
42. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al: Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 345:638-646, 2001.
43. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A, et al: Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 93:1215-1223, 2006.
44. Ngan SY, Burmeister B, Fisher RJ, et al. Randomized trial of short-course radiotherapy versus long-course chemoradiation comparing rates of local recurrence in patients with T3 rectal cancer: Trans-Tasman Radiation Oncology Group trial 01.04. *J Clin Oncol*. 2012 Nov 1;30(31):3827-33.
45. Maas M, Nelemans PJ, Valentini V, et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data. *Lancet Oncol* 2010; 11: 835-844.
46. Rödel C, Martus P, Papadoupolos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8688-8696.
47. 1: Calvo FA, Sole CV, de la Mata D, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT-based treatment response evaluation in locally advanced rectal cancer: a prospective validation of long-term outcomes. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 May;40(5):657-67.
48. Sole CV, Calvo FA, Ferrer C, et al. Human cytomegalovirus and Epstein-Barr virus infection impact on (18)F-FDG PET/CT SUVmax, CT volumetric and KRAS-based

parameters of patients with locally advanced rectal cancer treated with neoadjuvant therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2015 Feb;42(2):186-96.

49. van Stiphout RG, Lammering G, Buijsen J, et al. Development and external validation of a predictive model for pathological complete response of rectal cancer patients including sequential PET-CT imaging. *Radiother Oncol* 2011; 98: 126-133.

50. Graney MJ, Graney CM. Colorectal surgery from antiquity to the modern era. *Dis Colon Rectum* 1980;23:432-41.

51. Gilbertsen VA. Contributions of William Ernest Miles to surgery of the rectum for cancer. *Dis Colon Rectum* 1964;5:375-80.

52. Kraske P. Extirpation of high carcinomas of the large bowel. *Dis Colon Rectum* 1984;27:499-503.

53. Galler AS, Petrelli NJ, Shakamuri SP. Rectal cancer surgery: a brief history. *Surg Oncol*. 2011 Dec;20(4):223-30.

54. Miles WE. A method of performing abdominoperineal excision for carcinoma of the rectum and of the terminal portion of the pelvic colon. *Lancet* 1908;2:1812-3

55. Dukes CE. The spread of cancer of the rectum. *Br J Surg* 1930;17: 643-8.

56. Dixon CF. Anterior resection for malignant lesions of the upper part of the rectum and lower part of the sigmoid. *Ann Surg* 1948;128:425-42.

57. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg* 1983;198: 159-63.

58. Steichen FM, Ravitch MM. History of mechanical devices and instruments for suturing. *Curr Probl Surg* 1982;19:1-52.

59. Parks AG, Percy JP. Resection and sutured coloanal anastomosis for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1982;69:301-4.

60. Hallbrook O, Pahlman L, Krog M, et al.. Randomized comparison of straight and colonic J pouch anastomosis after low anterior resection. *Ann Surg* 1996;224:58-65.

61. Fazio V, Heriot A. Proctectomy with coloanal anastomosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14:207-15.

62. Heald RJ, Ryall RD. Recurrence and survival after total mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1986;1:1479-82.

63. Heald RJ, Moran BJ, Ryall RD, et al. Rectal cancer: the Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978–1997. *Arch Surg* 1998;8:894–9.
64. Quirke P, Durdey P, Dixon MF, et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma is caused by inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumour spread and surgical excision. *Lancet* 1986:996–9.
65. HealdRJ, KaranjiaND. Results of radical surgery for rectal cancer. *World J Surg* 1992;16:848–57.
66. Kapiteijn E, Corre AM, Marijnen CA, Nagtegaal ID, Putter H, Steup WH, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *NEJM* 2001;9:638–46.
67. Marijnen CA, Kapeteijn E, van de Velde CJ. Acute side effects and complications after short-term preoperative radiotherapy combined with total meso- rectal excision in primary rectal cancer: report of a multicenter randomized trial. *J Clin Oncol* 2002;20:817–25.
68. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Dutch Colorectal Cancer Group the TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. *Ann Surg* 2007;246:693–701.
69. Nagtegaal, I.D., et al., Low rectal cancer: a call for a change of approach in abdominoperineal resection. *J Clin Oncol*, 2005. **23**(36): p. 9257-64].
70. Martling A, Cedermark B, Johansson H, et al. The surgeon as a prognostic factor after the introduction of total mesorectal excision in the treatment of rectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1008–13.
71. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? *J Clin Oncol* 2008;26:303–12.
72. Pålman L. Optimal management of rectal cancer is sphincter saving an important end-point? *EJC Suppl* 2005;65:365–9.
73. Glimelius B, Gronberg H, Jarnhult J, et al. A systematic overview of radiation therapy effects in rectal cancer. *Acta Oncol* 2003;42:476–92.
74. Goligher JC, Dukes CE, Bussey HJ. Local recurrences after sphincter saving excisions for carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Br J Surg*. 1951 Nov;39(155):199-211.

75. Pollett WG, Nicholls RJ. The relationship between the extent of distal clearance and survival and local recurrence rates after curative anterior resection for carcinoma of the rectum. *Ann Surg*; 1983;159–63.
76. Moore HG, Riedel E, Minsky BD, et al. Adequacy of 1cm margin after restorative rectal cancer resection with sharp mesorectal excision and preoperative combined modality therapy. *Ann Surg Oncol* 2003;1:80–5.
77. Gerard JP, Rostom Y, Gal J, et al. Can we increase the chance of sphincter saving surgery in rectal cancer with neoadjuvant treatments: lessons from a systematic review of recent randomized trials. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2012 Jan;81(1):21-8.
78. Calvo FA, Morillo V, Santos M, et al. Interval between neoadjuvant treatment and definitive surgery in locally advanced rectal cancer: impact on response and oncologic outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2014 Oct;140(10):1651-60.
79. Gerard JP, Chapet O, Nemoz C, et al. Improved sphincter preservation in low rectal cancer with high-dose preoperative radiotherapy: the Lyon R96–02 randomized trial. *J Clin Oncol* 2004;15:2404–9.
80. Harris DA, Davies M, Lucas MG, et al. Swansea Pelvic Oncology Group. Multivisceral resection for primary locally advanced rectal carcinoma. *Br J Surg*. 2011;98:582-8].
81. Turk PS, Wanebo HJ. Pelvic recurrence: resection and other alternatives. In: Wanebo HJ, editor. *Surgery for gastrointestinal cancer: a multidisciplinary approach*. Lippincott-Raven Publishers; 1997. p. 745–57.
82. Ruo L, Paty PB, Minsky BD, et al. Results after rectal cancer resection with incontinuity partial vaginectomy and total mesorectalexcision. *AnnSurgOncol*. 2003;10:664-
83. Heald RJ, Moran BJ, Brown G, et al. Optimal total mesorectal excision for rectal cancer is by dissection in front of Denonvilliers' fascia. *Br J Surg*. 2004;91:121-3.
84. Frasson M, Parajó A, García-Granero, et al. Locally advanced rectal cancer with possible prostatic infiltration: is partial prostatectomy oncologically adequate? Results of a bicentric retrospective study. *Colorectal Dis*. 2012;14 Suppl 2:20.
85. Herranz Amo F, Muñoz Jiménez F, Subirá Ríos D, et al. Preservation of the bladder in rectal cancer with prostatic invasion. *Actas Urol Esp*. 2004;28:447-51.

86. Campbell SC, Church JM, Fazio VW, et al. Combined radical retropubic prostatectomy and proctosigmoidectomy for en bloc removal of locally invasive carcinoma of the rectum. *Surg Gynecol Obstet.* 1993;176:605-8.
87. Morley GW, Hopkins MP, Lindenauer SM, Roberts JA. Pelvic exenteration, University of Michigan: 100 patients at 5 years. *Obstet Gynecol.* 1989 Dec. 74(6):934-88*. Yang TX, Morris DL, Chua TC. Pelvic exenteration for rectal cancer: A systematic review. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:519–31.
89. Wanebo HJ, Begossi G, Varker KA. Surgical management for pelvic malignancy: role of extended abdominoperineal resection/exenteration/abdominal sacral resection. *Surg Oncol Clin N Am* 2005;14:197–224.
90. Leroy J, Jamali F, Forbes L, et al. Laparoscopic total mesorectal excision (TME) for rectal cancer surgery. *Surg Endosc* 2004;18:281–9.
91. Guillou P, Quirke P, Thorpe H, et al. Short-term endpoints of conventional versus laparoscopic-assisted surgery in patients with colorectal cancer (MRC CLASICC trial): multicentre, randomized controlled trial. *Lancet* 2005;365:1718–26.
92. Jayne DG, Guillou PJ, Thorpe H, et al. Randomized trial of laparoscopic-assisted resection of colorectal carcinoma: 3-year results of the UK MRC CLASICC Trial Group. *J Clin Oncol* 2007;25: 3061–8.
93. Bonjer HJ, Deijen CL, Haglind E; COLOR II Study Group. A Randomized Trial of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2015 Jul 9;373(2):194. doi: 10.1056/NEJMc1505367. PubMed PMID: 26154803
94. Soop M, Nelson H. Laparoscopic-assisted proctectomy for rectal cancer: on trial. *Ann Surg Oncol* 2008;9:2357–9.
95. Collinson FJ, Jayne DG, Pigazzi A, et al. An international, multicentre, prospective, randomised, controlled, unblinded, parallel-group trial of robotic-assisted versus standard laparoscopic surgery for the curative treatment of rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2012 Feb;27(2):233-41.
96. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, Yyier RB et al (2008) Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 71:1175-80.
97. Hoffman JP, Riley L, Carp NZ, et al. Isolated locally recurrent rectal cancer: a review of incidence, presentation, and management. *Semin Oncol,* 1993. 20(5): p. 506-19.

98. Roeder F, Treiber M, Oertel S et al. Patterns of failure and local control after intraoperative electron boost radiotherapy to the presacral space in combination with total mesorectal excision in patients with locally advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007. 67:1381.
99. Dubois JB, Bussieres E, Richaud P et al. Intra-operative radiotherapy of rectal cancer: results of the French multi-institutional randomized study. *Radiother Oncol*, 2011. 98:298-303.
100. Nakfoor BM, Willett CG, Shellito PC, et al. The impact of 5-fluorouracil and intraoperative electron beam radiation therapy on the outcome of patients with locally advanced primary rectal and rectosigmoid cancer. *Ann Surg*. 1998 Aug;228(2):194–200.
101. Gunderson LL, Nelson H, Martenson JA, Cha S, Haddock M, Devine R, et al. Locally advanced primary colorectal cancer: intraoperative electron and external beam irradiation +/- 5-FU. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1997 Feb 1;37(3):601–14.
102. Díaz-Gonzalez JA, Calvo FA, et al. Prognostic factors for disease-free survival in patients with T3-4 or N+ rectal cancer treated with preoperative chemoradiation therapy, surgery, and intraoperative irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2006. 64: 1122-8.
103. Sole CV, Calvo FA, Serrano J, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiother Oncol*. 2014 Jul;112(1):52-8.
104. Calvo FA, Sole CV, Serrano J, et al. Postchemoradiation laparoscopic resection and intraoperative electron-beam radiation boost in locally advanced rectal cancer: long-term outcomes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2013 Nov;139(11):1825-33.
105. Mirnezami R, Chang GJ, Das P, et al. Intraoperative radiotherapy in colorectal cancer: Systematic review and meta-analysis of techniques, long-term outcomes, and complications. *Surg Oncol*. 2013 Mar;22(1):22–35.
106. Ghaferi AA, Birkmeyer JD, Dimick JB. Hospital volume and failure to rescue with high-risk surgery. *Med Care*. 2011 Dec;49(12):1076-81.
107. Mirnezami A, Mirnezami R, Chandrakumaran K, et al. Increased local recurrence and reduced survival from colorectal cancer following anastomotic leak: systematic review and meta-analysis. *Ann Surg*. 2011 May;253(5):890-9.

108. Pucher PH, Aggarwal R, Qurashi M, et al. Meta-analysis of the effect of postoperative in-hospital morbidity on long-term patient survival. *Br J Surg*. 2014 Nov;101(12):1499-508.
109. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg*. 2004 Aug;240(2):205-13.
110. Artinyan A, Orcutt ST, Anaya DA, et al. Infectious postoperative complications decrease long-term survival in patients undergoing curative surgery for colorectal cancer: a study of 12,075 patients. *Ann Surg*. 2015 Mar;261(3):497-505..
111. Richards CH, Platt JJ, Anderson JH, et al. The impact of perioperative risk, tumor pathology and surgical complications on disease recurrence following potentially curative resection of colorectal cancer. *Ann Surg*. 2011 Jul;254(1):83-9.
112. Mrak K, Eberl T, Laske A, et al. Impact of postoperative complications on long-term survival after resection for rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2013 Jan;56(1):20-8.
113. Odermatt M, Miskovic D, Flashman K, et al. Major postoperative complications following elective resection for colorectal cancer decrease long-term survival but not the time to recurrence. *Colorectal Dis*. 2015 Feb;17(2):141-9.
114. Xia X, Wu W, Zhang K, et al. Prognostic significance of complications after laparoscopic colectomy for colon cancer. *PLoS One*. 2014 Oct 9;9(10):e108348.
115. MacFarlane JK, Ryall RD, Heald RJ. Mesorectal excision for rectal cancer. *Lancet* 1993; 341: 457-460.
116. Willett CG, Badizadegan K, Ancukiewicz M, et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer: do all patients require postoperative pelvic irradiation and chemotherapy? *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 167-173.
117. 59, Enríquez-Navascués JM, Borda N, Lizerazu A, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol* 2011; 17: 1674-1684.
118. Marsh PJ, James RD, Schofield PF. Definition of local recurrence after surgery for rectal carcinoma. *Br J Surg* 1995; 82: 465-468.
119. Suzuki K, Dozois RR, Devine RM, et al. Curative reoperations for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 730-736.

120. Hahnloser D, Nelson H, Gunderson LL, et al. Curative potential of multimodality therapy for locally recurrent rectal cancer. *Ann Surg*. 2003;237:502–8
121. Wanebo HJ, Antoniuk P, Koness RJ, et al. Pelvic resection of recurrent rectal cancer: technical considerations and outcomes. *Dis Colon Rectum* 1999; 42: 1438-1448,
122. Guillem JG, Díaz-González JA, Minsky BD, et al. cT3N0 rectal cancer: potential overtreatment with preoperative chemoradiotherapy is warranted. *J Clin Oncol* 2008; 26: 368-373.
123. Mirnezami AH, Sagar PM, Kavanagh D, et al. Clinical algorithms for the surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2010;53:1248–57.
124. Kusters M, Marijnen CA, van de Velde CJ, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer; a study of the Dutch TME trial. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36: 470-476.
125. Chan AK, Wong A, Jenken D, et al. Posttreatment TNM staging is a prognostic indicator of survival and recurrence in tethered or fixed rectal carcinoma after preoperative chemotherapy and radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; **61**: 665-677 ,,
126. Gunderson LL, Sargent DJ, Tepper JE, et al. Impact of T and N stage and treatment on survival and relapse in adjuvant rectal cancer: a pooled analysis. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1785-1796.
127. Leibold T, Shia J, Ruo L, et al. Prognostic implications of the distribution of lymph node metastases in rectal cancer after neoadjuvant chemoradio- therapy. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2106-2111.
128. Chan CL, Bokey EL, Chapuis PH, et al. Local recurrence after curative resection for rectal cancer is associated with anterior position of the tumour. *Br J Surg* 2006; 93: 105-112.
129. Stipa F, Chessin DB, Shia J, et al. A pathologic complete response of rectal cancer to preoperative combined-modality therapy results in improved oncological outcome compared with those who achieve no downstaging on the basis of pre- operative endorectal ultrasonography. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 1047-1053.
130. Lee SH, Hernandez de Anda E, Finne CO, et al. The effect of circumferential tumor location in clinical outcomes of rectal cancer patients treated with total mesorectal excision. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 2249-2257.

131. Quirke P, Steele R, Monson J, et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomised clinical trial. *Lancet* 2009; 373: 821-828.
132. Steup WH, Moriya Y, van de Velde CJ. Patterns of lymphatic spread in rectal cancer. A topographical analysis on lymph node metastases. *Eur J Cancer* 2002; 38: 911-918.
133. Heriot AG, Byrne CM, Lee P, Forbes H, et al. Extended radical resection: the choice for locally recurrent rectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:284–91.
134. Pilipshen SJ, Heilweil M, Quan SH, Sternberg SS, Enker WE. Patterns of pelvic recurrence following definitive resections of rectal cancer. *Cancer* 1984; 53: 1354-1362.
135. West NP, Anderin C, Smith KJ, et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer. *Br J Surg* 2010; 97: 588-599.
136. Kusters M, van de Velde CJ, Beets-Tan RG, et al. Patterns of local recurrence in rectal cancer: a single-center experience. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 289-296.
137. Calvo FA, Rivas F, Sole CV, et al. Post-chemoradiation anastomotic recurrence in locally advanced rectal cancer: no increased risk associated with distal margin. *Clin Transl Oncol*. 2014 Jun;16(6):573-80.
138. Kusters M, Holman FA, Martijn H, et al. Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. *Radiother Oncol* 2009; 92: 221-225 .
139. Kusters M, Wallner C, Lange MM, et al. Origin of presacral local recurrence after rectal cancer treatment. *Br J Surg*. 2010 Oct;97(10):1582-7.
140. Rontondano G, Esposito P, Pellecchia L, Novi A, Romano G. Early detection of locally recurrent rectal cancer by endosonography. *Br J Radiol*. 1997;70:567–71.
141. Schaefer O, Langer M. Detection of recurrent rectal cancer with CT, MRI and PET/CT. *Eur Radiol*. 2007;17:2044–54.
142. Beets-Tan RG, Beets GL, Borstlap AC, et al. Preoperative assessment of local tumor extent in advanced rectal cancer: CT or high- resolution MRI? *Abdom Imaging*. 2000;25:533–41.
143. Votrubova J, Belohlavek O, Jaruskova M. The role of FDG- PET/CT in the detection of recurrent rectal cancer. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:779–84.

144. Moore H, Akhurst T, Larson LM, Minsky BD, Mazumdar M, Guillem JG. A case-controlled study of 18-fluorodeoxyglucose in the detection of pelvic recurrence in previously irradiated rectal cancer patients. *J Am Coll Surg*. 2003;197:22–8.
145. Bouchard P, Efron J. Management of recurrent rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1343–56.
146. Abulafi AM, Williams NS. Local recurrence of colorectal cancer: the problem, mechanisms, management and adjuvant therapy. *Br J Surg*. 1995;81:7–19. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83:293–304.
147. Ferenschid FTJ, Vermaas M, Verhof C, et al. Abdominosacral resection for locally advanced and recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 2009;96:1341–7.
148. Sagar PM, Pemberton JH. Surgical management of locally recurrent rectal cancer. *Br J Surg*. 1996;83:293–304.
150. Sole CV, Calvo FA, Lizarraga S, et al. Single-Institution Multidisciplinary Management of Locoregional Oligo-Recurrent Pelvic Malignancies: Long-Term Outcome Analysis. *Ann Surg Oncol*. 2015..
151. (NCI), N.C.I. and C.T.E.P. (CTEP) (2006) Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE).
152. Enríquez-Navascués JM, Borda N, Lizerazu A, Placer C, Elosegui JL, Ciria JP, Lacasta A, Bujanda L. Patterns of local recurrence in rectal cancer after a multidisciplinary approach. *World J Gastroenterol*. 2011 Apr 7;17(13):1674-84.
153. Gunderson LL, Sosin H. Areas of failure found at reoperation (second or symptomatic look) following “curative surgery” for adenocarcinoma of the rectum. Clinicopathologic correlation and implications for adjuvant therapy. *Cancer* 1974; 34: 1278-1292.
153. Hruby G, Barton M, Miles S, et al. Sites of local recurrence after surgery, with or without chemotherapy, for rectal cancer: implications for radiotherapy field design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2003; 55: 138-143 .
154. Kapiteijn E, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646.

155. Syk E, Torkzad MR, Blomqvist L, et al. Radiological findings do not support lateral residual tumour as a major cause of local recurrence of rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 113-119.
156. Yu TK, Bhosale PR, Crane CH, et al. Patterns of locoregional recurrence after surgery and radiotherapy or chemoradiation for rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008; 71: 1175-1180 .
157. Höcht S, Mann B, Germer CT, et al. Pelvic sidewall involvement in recurrent rectal cancer. *Int J Colorectal Dis.* 2004 Mar;19(2):108-13.
158. Kim TH, Jeong SY, Choi DH, et al. Lateral lymph node metastasis is a major cause of locoregional recurrence in rectal cancer treated with preoperative chemoradiotherapy and curative resection. *Ann Surg Oncol* 2008; 15: 729-737 .
159. Sole CV, Calvo FA, Serrano J, et al. Post-chemoradiation intraoperative electron-beam radiation therapy boost in resected locally advanced rectal cancer: long-term results focused on topographic pattern of locoregional relapse. *Radiother Oncol.* 2014 Jul;112(1):52-8.
160. Hain KS, Pickhardt PJ, Lubner MG, et al. Presacral masses-multimodality imaging of a multidisciplinary space. *Radiographics.* 2013 Jul-Aug;33(4)-1145-67.
161. Kelvin FM, Korobkin M, Heaston DK, et al. The pelvis after surgery for rectal carcinoma- serial CT observations with emphasis on nonneoplastic features. *AJR Am J Roentgenol.* 1983 Nov;141(5)-959-64.
162. Watanabe M, Sugimura K, Kuroda S, et al. CT assessment of postirradiation changes in the rectum and perirectal region. *Clin Imaging.* 1995 Jul-Sep;19(3):182-7.
163. Butch RJ, Wittenberg J, Mueller PR, Simeone JF, Meyer JE, Ferrucci JT Jr. Presacral masses after abdominoperineal resection for colorectal carcinoma: the need for needle biopsy. *AJR Am J Roentgenol.* 1985 Feb;144(2):309-12.

8. RESUMEN.

8.1. RESUMEN EN CASTELLANO.

1. INTRODUCCIÓN.

El cáncer colorrectal representa casi un 10% del total de cánceres a nivel mundial. El diagnóstico de certeza se realiza mediante la confirmación histológica con la toma de biopsia. El estadio patológico definitivo (pTNM) se determina tras la cirugía y el examen anatomopatológico del espécimen quirúrgico, es de gran utilidad para hacer una estimación de las probabilidades de control de la enfermedad a largo plazo y consecuentemente, determinar la necesidad o no de tratamiento adyuvante.

El conocimiento de la anatomía embriológica del intestino anterior, medio y posterior es necesaria para poder realizar un análisis de las relaciones anatómicas maduras desde un punto de vista estructural y funcional. El techo endodérmico del saco vitelino da origen al tubo intestinal primitivo. El mesorrecto deriva del mesenterio dorsal, es el mesenterio visceral que rodea el recto y está cubierto por una capa de fascia visceral proporcionando un plano de seguridad. Este tejido mesentérico tiene gran vascularización linfática que rodea al recto y que, como él, deriva del intestino posterior.

El término cáncer de recto localmente avanzado es comúnmente utilizado para categorizar al subgrupo clínico de tumores de recto que penetran a través de la pared rectal y/o que presenta afectación de los ganglios linfáticos pélvicos. El tratamiento multidisciplinar ha reducido las recidivas locales de tumores de recto localmente avanzados de un 40 a menos de un 10%, con un aumento de la supervivencia global de 50% a 75% en los últimos 40 años. El tratamiento con quimioterapia y radioterapia neoadyuvante ha mostrado un aumento significativo de la tasa de respuesta patológica completa y disminución de la recidiva local. La cirugía sigue siendo la piedra angular del tratamiento, y la introducción de escisión total del mesorrecto (TME), procedimiento estándar en la actualidad, ha revolucionado los resultados oncológicos en los tumores resecables, consiguiendo tasas de recidiva local significativamente más bajas. Las complicaciones postoperatorias pueden no sólo tener consecuencias negativas para el

resultado a corto plazo, sino también para los resultados oncológicos. la supervivencia a largo plazo.

El concepto de recurrencia local para el cáncer de recto se define como cualquier enfermedad en la pelvis, detectable en el seguimiento, que se produce sola o en conjunción de recurrencia generalizada, en pacientes que han sido sometidos a resección quirúrgica con intención curativa por carcinoma de recto sin evidencia macroscópica de la enfermedad a nivel local tras la misma. La aparición de una recidiva locoregional influye sustancialmente el pronóstico global del paciente. La evaluación de la recidiva pélvica deberá estar enfocada al diagnóstico y clasificación anatómica precisa y a descartar la existencia de metástasis a distancia, ya que su presencia descartaría la posibilidad de una resección quirúrgica curativa.

2. OBJETIVOS.

La recurrencia pélvica aislada es la principal causa de mortalidad en estos pacientes y suele tener lugar dentro de los 2 primeros años tras la resección quirúrgica. La cirugía radical del cáncer de recto localmente avanzado, después de tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y radioterapia, induce cambios en la anatomía-radiológica de la pelvis de interpretación compleja y con interés clínico-evolutivo. Las alteraciones pélvicas en el seguimiento son categorizables por sus características radiológicas (mediante tomografía computerizada) y su patrón sintomático. La TC es un método sensible para determinar tanto la presencia como el grado de alteración morfológica pélvica en el paciente.

Los objetivos del estudio fueron analizar las características anatomo-radiológicas de la pelvis posterior en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado en estado post-neoadyuvancia y post-resección radical, detectar posibles factores de riesgo (clínicos, patológicos y terapéuticos) que puedan tener influencia en la aparición de la alteración anatomo-radiológica presacra, en la recidiva presacra y en la supervivencia y calcular y analizar la supervivencia de cada una de las formas de alteración.

3. PACIENTES Y MÉTODOS.

Se ha diseñado un estudio epidemiológico observacional descriptivo de una cohorte institucional. Nuestra cohorte está constituida por los pacientes tratados de manera consecutiva de cáncer de recto localmente avanzado en el periodo comprendido entre 1995 y 2010, sometidos a tratamiento neoadyuvante, cirugía y quimioterapia adyuvante.

La población objetivo del estudio incluyó pacientes con el diagnóstico histológico confirmado de adenocarcinoma de recto localmente avanzado (cT3-4 N0/+ M0) evaluados en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Servicio de Oncología Radioterápica), que fueran potencialmente candidatos a un tratamiento radical con componente neoadyuvante y resección quirúrgica.

Los pacientes incluidos en la muestra recibieron tratamiento de quimioterapia preoperatoria, siendo 3 los regímenes utilizados debido al largo período de estudio y reclutamiento. Los diferentes regímenes siguen el protocolo decidido por el hospital y son los adaptados a la práctica clínica imperante en un período concreto.

El tratamiento de radioterapia preoperatoria consistió en la aplicación de 45 a 50.4Gy durante 5 a 6 semanas con un fraccionamiento convencional de 1.8Gy, 5 días a la semana. La resección quirúrgica radical se programó a las 4–6 semanas de finalizar el tratamiento de quimiorradiación neoadyuvante. La radioterapia intraoperatoria (IOERT) sobre la región presacra se estableció como forma de sobreimpresión ultraselectiva de este área anatómica, tras observarse un alto riesgo de recaída y mayor dificultad en el rescate. El examen anatomopatológico de la pieza quirúrgica se realizó de manera prospectiva.

Las complicaciones postoperatorias se definieron como una desviación del curso postoperatorio normal y se consideraron importantes por las consecuencias negativas, no sólo a corto plazo sino en los resultados oncológicos y en la supervivencia. Las distintas complicaciones que aparecieron se dividieron en dos grupos: aquellas en relación directa con la resección y extirpación tumoral (complicaciones quirúrgicas) y aquellas en relación con la respuesta sistémica inflamatoria o procesos no quirúrgicos concurrentes (complicaciones médicas).

A todos los pacientes se les realizó seguimiento clínico y radiológico para detectar la existencia de posibles recurrencias de la enfermedad a distancia o locorregional. Se realizó como primera prueba de elección para descartar la recidiva local un TC toraco-abdomino-perineal. Para describir los hallazgos que se sucedían en el área presacra durante el período de seguimiento de cada uno de los pacientes tratados de adenocarcinoma de recto localmente avanzado se creó un equipo de trabajo junto con especialistas del Servicio de Radiodiagnóstico. Los cambios postratamiento en el área presacra llevaron a alteraciones anormales a este nivel, fueron denominados *RAPA*. Su evaluación fue difícil y clave para definir su comportamiento y determinar la existencia de una recurrencia. Durante el seguimiento se valoraron distintas características que permitieron categorizar radiológicamente a las alteraciones halladas y evaluar los cambios de imagen a largo plazo: forma, densidad radiológica, carácter infiltrativo, y tamaño medido en los ejes x, y, z. Se generó una hipótesis para conocer el volumen de las alteraciones, siendo conocedores de las limitaciones del cálculo y de los resultados obtenidos. Consideraríamos que la alteración se presentaba como una esfera, por lo que el cálculo vendría definido por la ecuación $V(\text{cm}^3) = \frac{4}{3}\pi r^3$, si sólo conocíamos 1 o 2 valores y como un elipsoide, $V(\text{cm}^3) = \frac{4}{3}\pi xyz$, si se conocían los tres valores. Realizado el cálculo del volumen de la alteración, medido en cm^3 , cuando es diagnosticada por primera vez y cuando es registrada por última vez, se calculó una razón de cambio que se denominó “razón de cambio de volumen de la masa: volumen medido en el último TC de seguimiento/ volumen medido en el primer TC donde fue diagnosticada.

4. RESULTADOS

Con una media de 91 meses, 397 pacientes fueron evaluados. El valor del examen de TC en cada paciente durante el seguimiento, sobre la base postoperatoria, en la diferenciación de los cambios postoperatorios normales de la recidiva permitieron definir 3 entidades en el espacio presacro por sus características radiológicas, según criterio del especialista en Radiodiagnóstico:

- ESPACIO PRESACRO NORMAL: Ausencia de alteraciones radiológicas de carácter fibrociatricial o de masa en el área anatómica presacra.

- **TEJIDO FIBROCICATRICIAL:** Alteración radiológica en el espacio presacro de forma lineal, menor de 4cm o no cuantificable por la imposibilidad de delimitación, de densidad baja o intermedia, sin datos de agresividad por ausencia de carácter infiltrativo.
- **MASA PRESACRA:** Masa sólida en el espacio presacro, mayor de 4 cm, medible, bien definida, con densidad intermedia, mayor al tejido fibrocicatrial, en cuyo interior puede existir contenido líquido o gas, y que puede presentar rasgos infiltrativos.

Ciento noventa y nueve pacientes (51.6%) presentaron alteraciones radiológicas en el espacio presacro (*RAPA*); ciento nueve fueron descritas como masas (28%) y 90 como tejido fibrocicatrial (23%). No se encontraron diferencias significativas de supervivencia global y libre de enfermedad entre los pacientes que presentaron alteración radiológica y los que no 75.9%/76.3% y 76%/70%, respectivamente. La supervivencia libre de enfermedad presentó diferencias entre los grupos 86.5% (*RAPA*) vs 95% (no *RAPA*), $p=0.001$. La cirugía prolongada, superior a 5 horas, mostró una Odds ratio de 1.76 [1.10-2.81]. La presencia de eventos pro-inflamatorios en el espacio presacro aumento hasta 3.8 veces [2.89-5.20] el riesgo de aparición de alteración radiológica presacra. El estadio postoperatorio del estado de los ganglios linfáticos (ypN+) se asoció de forma significativa e independiente a una mayor probabilidad de aparición de *RAPA* (HR 1.49, [1.07-2.08]).

De 109 masas presacras, 92 (84.4%) fueron catalogadas como masas no benignas y 17 (15.6%) como recidivas presacras. La supervivencia global actuarial a 5 años de masa benigna/ recidiva presacra fue de 31% /0, $p=0.000$.

Realizado el análisis univariante de la aparición de recidiva presacra mediante regresión logística se observó que por cada unidad que aumentaba la razón de cambio de volumen aumentaba la probabilidad de recidiva en 1.77 [1.199-2.627]. El modelo fue testado con una curva ROC de regresión logística univariante, detectando el punto de corte para la variable “razón de cambio de volumen de la masa” en >1 con una sensibilidad del 85% y especificidad del 75%. Realizado nuevamente el modelo de regresión logística con la nueva variable presencia de una “razón de cambio de volumen >1 ” presenta una OR de

17.7 [IC 3.644-85.97] , esto es por cada punto de aumento en el crecimiento de la masa el riesgo estimado de tratarse de una recidiva es de 17.7.

CONCLUSIONES

El seguimiento evolutivo de la alteraciones radiológicas presacras permite caracterizar anatomo-radiológicamente tres subtipos de imágenes por TC de seguimiento: espacio presacro normal, tejido fibrocicatricial y masa presacra.

El estudio de los factores de riesgo para la presencia de alteración radiológica presacra muestra que la cirugía prolongada, mayor de 5 horas, la presencia de eventos pro-inflamatorios en el área presacra y las metástasis ganglionares radio-resistentes post-neoadyuvancia (ypN+) son factores predictivos para su aparición.

El único factor que determina que una masa presacra sea una recidiva local en el área posterior de la pelvis es la razón de cambio volumétrico mayor de 1, con una sensibilidad de 85% y especificidad del 75% según nuestro modelo.

8.2. RESUMEN EN INGLÉS.

1.INTRODUCTION.

Colorectal cancer nearly represents the 10% of all cancers worldwide. The diagnosis is made by histologic confirmation with biopsy. The final pathologic stage (pTNM) is determined after surgery and pathologic examination of the surgical specimen, it is useful to estimate the odds of disease control in the long term and consequently determine whether or not adjuvant treatment .

Knowledge of embryologic anatomy of the anterior, middle and posterior intestine is necessary to perform an analysis of the mature anatomic relationships from a structural and functional point of view. The roof of the yolk sac endoderm gives rise to the primitive gut tube. Mesorectum derived from dorsal mesentery . The visceral mesentery around the rectum is covered by a layer of visceral fascia providing a safety plane. This tissue has great mesenteric lymph vasculature surrounding the rectum and which, like it, derives from the hindgut.

The term locally advanced rectal cancer is commonly used to categorize the clinical subgroup of rectal tumors that penetrate through the rectal wall and / or that affect the pelvic lymph nodes. The multidisciplinary treatment has reduced local recurrence of locally advanced rectal tumors from 40 to less than 10%, with an increase in overall survival from 50% to 75% over the last 40 years. The neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy has shown a significant increase in the rate of complete pathological response and the decrease in local recurrence.. Surgery remains the mainstay of the treatment, and the introduction of the total mesorectal excision (TME), standard procedure at present, has revolutionized oncologic outcomes in resectable tumors, getting local recurrence rates significantly lower. Postoperative complications may not only have negative consequences for short-term results but also for cancer outcomes such as long term survival.

The concept of local recurrence of rectal cancer is defined as any disease in the pelvis, detectable in the monitoring, which occurs alone or in generalized recurrence conjunction in patients who have undergone curative resection for carcinoma straight without macroscopic evidence of locally disease after it. The appearance of a locoregional recurrence substantially influences the overall prognosis of the patient. The evaluation of pelvic recurrence diagnosis must be precise and focused on the anatomical classification and rule out distant metastases, due to its presence would rule out the possibility of the curative surgical resection.

2. OBJECTIVES.

Isolated pelvic recurrence is the main cause of death in locally advanced rectal cancer. The death usually occurs within the first 2 years after surgical resection. The radical surgery for locally advanced rectal cancer after neoadjuvant chemotherapy and radiotherapy induces changes in the radiological anatomy of the pelvis and interpretation of complex clinical-evolutionary interest. Pelvic alterations are categorisable by its radiological characteristics (through computed tomography) and symptom pattern. CT has proved to be a sensitive method for determining both the presence and the degree of pelvic morphological alteration method in the patient. The objectives of the study were to analyze the characteristics of the anatomical-radiological posterior pelvis in patients with locally advanced rectal cancer in state post-neoadjuvant and post-radical resection, to identify potential risk factors (clinical, pathological and therapeutic) which may influence the appearance of the presacral anatomic radiologic alteration in the presacral recurrence and survival and to calculate and analyze the survival of each of the altered forms.

3. PATIENTS AND METHODS

We have designed a descriptive observational epidemiological study of institutional cohort. Our cohort is constituted by 397 patients treated consecutively with locally advanced rectal cancer in the period between 1995 and 2010, underwent

neoadjuvant treatment, surgery and adjuvant chemotherapy. The aim of the study population included patients with histologically confirmed diagnosis of locally advanced rectal adenocarcinoma (cT3-4 N0 / M0 +) evaluated at the Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Radiation Oncology), which were potential candidates for radical treatment neoadjuvant component and surgical resection.

The patients were treated with preoperative chemotherapy. Pelvic preoperative radiotherapy treatment consisted in applying 45 to 50.4Gy for 5 to 6 weeks with a conventional fractionation 1.8Gy, 5 days a week. Radical surgical resection was scheduled 4-6 weeks after completion of neoadjuvant chemoradiation treatment. Intraoperative radiotherapy (IOERT) on the presacral region was established as a way of imprinting this anatomical area, after observing a high risk of relapse and more difficult to rescue. Pathological examination of the surgical specimen was performed prospectively.

Postoperative complications were defined as a deviation from the normal postoperative course and were considered important by negative consequences, not only short term but results in cancer and survival. Various complications which were divided into two groups: those directly related to tumor resection and removal (surgical complications) and those relating to systemic inflammatory response or no concurrent surgical procedures (medical complications).

To describe the findings that were happening in the presacral area during the monitoring period of each of the patients treated for locally advanced rectal cancer a working group was created with Radiology Department specialists. Post-treatment changes in the presacral area led to abnormal changes at this level and were called *RAPA*. His assessment was difficult and to important to define their behavior and determine the existence of a recurrence. Different characteristics radiologically alterations were found, categorized and evaluated during the monitoring: Form, radiographic density, infiltrative, and measured size in the x, y, z. A hypothesis to

meet volume changes, while being aware of the limitations of the calculation and the results generated. We would consider that the alteration was presented as a sphere, so that the calculation would be defined by the equation $V \text{ (cm}^3\text{)} = 4 / 3\pi r^3$ (if we only knew one or two values) as an ellipsoid, $V \text{ (cm}^3\text{)} = 4 / 3\pi xyz$, if the three values are known. We calculated the volume of the disturbance, measured in cm^3 , when first diagnosed and when last recorded was calculated a rate of change that was called "rate of change of volume of the mass": volume measured in last monitoring CT / volume measured in the first CT, where it was diagnosed.

4. RESULTS

With an average 91 months, 397 patients were evaluated. The value of CT scan in each patient follow-up, based on postoperative in the differentiation of normal postoperative changes of recurrence allowed defining three entities in the presacral space for their radiological features, at the discretion of the specialist in radiology:

- Presacral space normal: Absence of radiographic abnormalities of fibrocicatricial character or mass in the presacral anatomical area.
- Tissue fibrocicatricial: Altered radiation linearly presacral space, less than 4cm or not quantifiable by the impossibility of demarcation, low or intermediate density no data due to absence of aggressive infiltrative character.
- Presacral mass: Solid mass, well-defined intermediate density, size 4cm or more, measurable, there may be liquid or gas content, and that can present infiltrative features.

One hundred and ninety-nine patients (51.6%) had radiographic abnormalities in the presacral space (*RAPA*); hundred and nine were described as masses (28%) and 90 as fibrocicatricial tissue (23%). No significant differences in overall and disease-free survival among patients who had radiological abnormalities were found and not 75.9% / 76.3% and 76% / 70% respectively. The disease-free survival showed differences among 86.5% (*RAPA*) vs 95% (no *RAPA*), $p = 0.001$ groups. Prolonged surgery, longer than 5 hours, showed an odds ratio of 1.76 [1.10-

2.81]. The presence of pro-inflammatory events in the presacral space increased to 3.8 times [2.89-5.20] the risk of presacral radiological alteration. The postoperative stage of the status of the lymph nodes (ypN +) was associated significantly and independently to a greater likelihood of RAPA (HR 1.49 [1.07-2.08].

109 presacral masses, 92 (84.4%) were classified as benign masses and 17 (15.6%) and presacral recurrences. The overall actuarial survival at 5 years of benign / presacral mass recurrence was 31% / 0, $p = 0.000$.

He made the univariate logistic regression analysis of the occurrence of relapse presacral, it was observed that for each unit that increased the volume rate of change increased the likelihood of recurrence by 1.77 [1.199-2.627]. The model was tested with a ROC curve univariate logistic regression, detecting the cutoff point for the variable "rate of change of volume of the mass" > 1 with a sensitivity of 85% and specificity of 75%. Performed the logistic regression model with the new variable presence of a "rate of change of volume > 1" presents an OR of 17.7 [CI 3.644-85.97], this is for every point increase in the growth of mass risk estimated to be a recurrence is 17.7.

CONCLUSIONS

The evolution of the presacral evolutive radiological abnormalities allows to describe three anatomical - radiologically tubtypes of CT imaging: presacral space normal, tissue fibrociatrical and presacral mass.

The study of risk factors for the presence of presacral radiological alteration shows that prolonged surgery (>5 hours), the presence of pro-inflammatory events in the presacral area and radioresistant post-neoadjuvant nodes metastasis (ypN +) are predictive factors for its occurrence.

The only factor that determines that a presacral mass is a local recurrence in the posterior area of the pelvis is the volumetric change ratio greater than 1, with a sensitivity of 85% and specificity of 75% according to our model.

9. ANEXOS.

Anexo I. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES UTILIZADAS EN EL ESTUDIO

VARIABLE	TIPO	CATEGORÍAS
ALTERACION RADIOLÓGICA PRESACRA (VARIABLE PRINCIPAL)	Nominal	0-No 1-Sí
PACIENTE	Nominal	
Nº HISTORIA	Nominal	
EDAD	Cuantitativa Discreta (años)	
SEXO	Nominal	
FECHA DIAGNÓSTICO	Temporal	dd.mm.aa
DISTANCIA AL MARGEN	Cuantitativa Discreta (cm)	
SEGMENTO AFECTO	Nominal	1- Inferior 2- Medio 3- Superior
HISTOLOGÍA	Nominal	1- Adenocarcinoma 2- Otros
GRADO HISTOLÓGICO	Ordinal	1- G1 2- G2 3-G3 0- Desconocido
ESTADIO T PREOPERATORIO	Ordinal	2- T2 3- T3 4- T4 9- Tx
ESTADIO N PREOPERATORIO	Ordinal	0- N0 1- N+ 9- Nx
DIAGNÓSTICO N PREOPERATORIO	Nominal	1- EER 2- TAC 3- RMN 4- PET-TAC 9- Desconocido
ESTADIO TNM PREOPERATORIO	Ordinal	0- Estadio II 1- Estadio III 9- Desconocido
GRUPO DE QUIMIOTERAPIA	Nominal	1- 5FU infusión continua 2- Tegafur oral a dosis altas 3- FOLFOX4-Tegafur 4- No quimioterapia
TEGAFUR COMPLETO	Nominal	0- No 1-Si
DOSIS DE RADIOTERAPIA	Cuantitativa continua (cGy)	
GRADO DE RECTITIS AGUDA	Ordinal	0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido

GRADO DE ENTERITIS AGUDA	Ordinal	0- No enteritis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido
GRADO DE CISTITIS AGUDA	Ordinal	0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido
GRADO DE DERMITIS AGUDA	Ordinal	0- No rectitis 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido
FECHA DE LA CIRUGÍA	Temporal	dd.mm.aa
TÉCNICA LAPAROSCÓPICA	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
TÉCNICA QUIRÚRGICA	Nominal	1- Amputación Abdomino-Perineal 2- Resección Anterior 3- Resección Anterior Baja 4- Resección Anterior UltraBaja 5- Resección Endoscópica 6- Exanteración 7- Otros 9- Desconocido
HORA DE INICIO DE LA CIRUGÍA	Temporal	hh.mm
HORA DE FIN DE LA CIRUGIA	Temporal	hh.mm
RESECCIÓN MESORRECTAL	Nominal	0- Incompleto 1- Casi completo 2- Completo 3- No valorable 9- Desconocido

ASA	Ordinal	1- ASA 1 2- ASA 2 3- ASA 3 4- ASA 4 9- Desconocido
COLOCACIÓN DE ESTOMA	Nominal	0- No 1- Si, definitivo 2- Si, transitoria 9- Desconocido
FECHA DE ALTA HOSPITALARIA	Temporal	dd.mm.aa
COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
TIPO DE COMPLICACIÓN QUIRÚRGICA	Nominal	0- No complicación 1- Infección 2- Sangrado/Hematoma 3- Ileo/obstrucción 4- Dehiscencia 5- Fístula 6- Perforación 7- Complicación médica 9- Desconocido
TRATAMIENTO DE LA COMPLICACIÓN	Nominal	0- No procede 1- Conservador 2- Quirúrgico 3- Desconocido
EVENTOS PRO-INFLAMATORIOS	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
MUERTE POR COMPLICACIÓN	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
ENERGIA ELECTRONES IORT	Cuantitativa Discreta (MeV)	
CONO IORT	Cuantitativa Discreta (centímetros)	
BISEL IORT	Cuantitativa Discreta (grados)	
DOSIS DE IORT		
QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido

TIPO DE QUIMIOTERAPIA ADYUVANTE	Nominal	0- No QT adyuvante 1- MAYO 2- FOLFOX 3- XELODA 4- FOLFIRI 5- XELOX 6- OTROS 9- DESCONOCIDO
Nº DE CICLOS DE QT ADYUVANTE	Cuantitativa Discreta	
DISTANCIA AL MARGEN QUIRÚRGICO	Cuantitativa Continua (mm)	
MARGEN RADIAL LIBRE	Cuantitativa Continua (mm)	
MARGEN DISTAL LIBRE	Cuantitativa Continua (mm)	
RESECCIÓN COMPLETA	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
INVASIÓN PERINEURAL	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
INVASIÓN VASCULAR	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
ESTADIO T POSTOPERATORIO	Ordinal	0- T0 1- T1 2- T2 3- T3 4- T4 9- Tx
ESTADIO N POSTOPERATORIO	Ordinal	0- N0 1- N+ 9- Nx
DOWNSTAGING T	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
DOWNSTAGING N	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
RESIDUO TUMORAL	Nominal	0- No 1- Si 9- Desconocido
GRADO DE REGRESIÓN TUMORAL	Ordinal	0- Ausencia de regresión 1- Grado 1 2- Grado 2 3- Grado 3 4- Grado 4 9- Desconocido

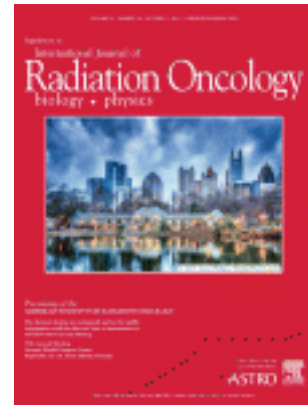
GANGLIOS EXTIRPADOS	Cuantitativa Discreta	
GANGLIOS POSITIVOS	Cuantitativa Discreta	
RECIDIVA	Nominal	0- No 1- Si 2- Persistencia 9- Desconocido
TIPO DE RECIDIVA	Nominal	0- No 1- Local 2- Sistémica 3- Mixta 4- Regional 9- Desconocido
RECIDIVA MIXTA	Nominal	0- No 1- Sincrónica 2- Metacrónica 9- Desconocido
FECHA DE LA RECIDIVA	Temporal	dd.mm.aa
FECHA DE LA METÁSTASIS	Temporal	dd.mm.aa
FECHA DE LA RECIDIVA LOCAL	Temporal	dd.mm.aa
RESCATE DE LA RECIDIVA	Nominal	0- Cuidados Paliativos 1- Cirugía+QT+RT 2- Cirugía + QT 3- Cirugía + RT 4- Cirugía 5- RT+QT 6- QT 7- Otros 9- Desconocido
LOCALIZACIÓN RECIDIVA SISTÉMICA	Nominal	0- Ninguna 1- Pulmonares 2- Hepáticas 3- Cerebrales 4- Óseas 5- Ganglionares 6- Peritoneales 7- Múltiples 9- Des
LOCALIZACIÓN DE LA RECIDIVA LOCAL (MSKCC)	Nominal	0- No recidiva local 1- Anterior 2- Central 3- Lateral 4- Posterior 9- Desconocido

SÍNTOMAS DE LA RECIDIVA LOCAL	Nominal	0- No síntomas 1- Dolor 2- Hemorradia 3- Tenesmo 4- Otros 5- Mixto 6- Desconocida 7- Fístula/infecciones 8- Obstrucción intestinal 9- No recidiva local
FECHA DE LA RAPA	Temporal	dd.mm.aa
TIPO DE RAPA		0- No RAPA 1- Recidiva Presacra 2- Masas no maligna 3- Tejido fibrocicatrial 9- Desconocido
TAMAÑO EJE X AL DIAGNÓSTICO	Cuantitativa Continua (mm)	
TAMAÑO EJE Y AL DIAGNÓSTICO	Cuantitativa Continua (mm)	
TAMAÑO EJE Z AL DIAGNÓSTICO	Cuantitativa Continua (mm)	
PRESENCIA DE LÍQUIDO, AIRE e INFILTRACIÓN	Nominal	0- No procede 1- Gas 2- Líquido 3- Infiltración 9- Desconocido
FECHA ÚLTIMA VALORACIÓN RAPA	Temporal	
TAMAÑO EJE X ÚLTIMA VALORACIÓN RAPA	Cuantitativa Continua (mm)	
TAMAÑO EJE Y ÚLTIMA VALORACIÓN RAPA	Cuantitativa Continua (mm)	
TAMAÑO EJE Z ÚLTIMA VALORACIÓN RAPA	Cuantitativa Continua (mm)	
STATUS	Nominal	1- Viva sin enfermedad 2- Viva con enfermedad 3- Muerto sin enfermedad 4- Muerto con enfermedad 9- Desconocido.
FECHA ÚLTIMA NOTICIAS	Temporal	dd.mm.aa
FECHA DE EXITUS	Temporal	dd.mm.aa
VOLUMEN DE LA MASAS AL DIAGNÓSTICO	Cuantitativa Continua (cm3)	

VOLUMEN DE LA MASAS EN ÚLTIMO TC DE REVISIÓN	Cuantitativa Continua (cm3)	
CRECIMIENTO DE LA MASA		0-NO 1- SI 9- Desconocido
FECHA SG	Temporal	dd.mm.aa
FECHA SLE	Temporal	dd.mm.aa
FECHA SLRL	Temporal	dd.mm.aa
SEGUIMIENTO SG	Cuantitativa Continua	
SEGUIMIENTO SLE	Cuantitativa Continua	
SEGUIMIENTO SLRL	Cuantitativa Continua	

Anexo II. PUBLICACIONES DERIVADAS DEL ESTUDIO.

Sole CV, Calvo FA, Muñoz M, et al. Presacral evolutive events (soft tissue mass) after neoadjuvant chemoradiation with or without Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy Boost for locally-advanced rectal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013 Oct 1;



Volume 87 • Number 25 • Supplement 2013

Poster Viewing Abstracts S337

2351

Simple Segment IMRT: Dosimetric and Resource Implications of an Innovative Rectal Cancer Technique

M. Rolfo,¹ J. Jackson,¹ D. Lim Joon,¹ D. Scandurra,¹ N. Anderson,¹ M. Wada,¹ B. Welsh,¹ M. Lawlor,¹ K. Brown,¹ and V. Khoo;² ¹Olivia Newton John Cancer & Wellness Centre, Heidelberg, Australia, ²Royal Marsden Hospital, Department of Clinical Oncology, London, United Kingdom

Purpose/Objective(s): Intensity Modulated radiation therapy (IMRT) can reduce the volume of small bowel irradiated to high-dose in neoadjuvant radiation therapy (RT) for rectal cancer. Patients treated with this technique may experience lower rates of late intestinal toxicity. However, IMRT is associated with higher integral dose and potentially more low-dose bowel exposure than three-dimensional conformal RT (3D). The long term implications of this exposure are unknown. IMRT requires extended delivery time and quality assurance (QA) checks, which are resource-intensive. This planning study investigates the dosimetric and resource implications of a hybrid technique with large, simple segments - Simple Segment IMRT (SS), compared to 7 field IMRT (IMRT7) and 3D.

Materials/Methods: Ten patients (5 male: 5 female) with MRI stage T3N0 rectal cancer were planned in the supine position for preoperative (chemo) radiation therapy. Target volumes, bladder, and intestinal cavity (IC) were defined and 3 plans were generated for each patient: 3 field 3D, IMRT7 (38, 92, 143, 194, 245, 296, 347°) and 5 field SS (80,150, 180, 210, 280° with minimum segment size set to 16 cm²). The 3DCRT were planned as 2 phase 50.4/45 Gy in 1.8 Gy per fraction and SS and IMRT7 were both delivered via synchronous in field boost at 1.8/1.68 Gy per fraction. Cumulative dose statistics were compared in this analysis. Dose plane gamma analysis was performed on all SS and IMRT7 plans and delivery times were recorded.

Results: The Table displays comparative statistics between SS and IMRT7, SS and 3D, and IMRT7 and 3D. IC V45 was similar for SS and IMRT7 ($p = 0.51$) and lower in both than in 3D plans. Integral dose was lower in SS than 3D and IMRT7 at V10 and V15. SS mean delivery time was <50% that of IMRT7 (4.64 vs 9.65 min; $p = 0.0001$), but longer than 3D (4.64 vs 3.63 minutes; $p = 0.0001$). Gamma pass rates for SS were higher than IMRT7 at 3%/3 mm (99.79 vs 99.38%; $p = .0176$).

Conclusions: Dosimetrically, SS was comparable to IMRT7 for small bowel irradiation at the higher-dose levels and delivered superior low-dose bowel sparing and less integral dose than both techniques. Delivery time is low and QA reliability is high. With experience and confidence in processes, online QA of SS can be streamlined to avoid time-intensive dose plane delivery and analysis. Simple Segment IMRT may be a rectal cancer solution in high-volume, resource strained RT departments globally.

Author Disclosure: M. Rolfo: None. J. Jackson: None. D. Lim Joon: None. D. Scandurra: None. N. Anderson: None. M. Wada: None. B. Welsh: None. M. Lawlor: None. K. Brown: None. V. Khoo: None.

2352

Presacral Evolutive Events (Soft Tissue Mass) After Neoadjuvant Chemoradiation With or Without Intraoperative Electron Beam Radiation Therapy Boost for Locally-Advanced Rectal Cancer

C.V. Sole, F.A. Calvo, M. Muñoz, C. Calles, J. Serrano, L. Martin, J. Laureiro, E. Alvarez, M. Gomez-Espi, and R. Herranz; *Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, Spain*

Purpose/Objective(s): To analyze the long-term clinico-radiological changes observed in the presacral area in locally advanced rectal cancer (LARC) patients following neoadjuvant chemoradiation (CRT), radical surgery with ($n = 335$, 83%) or without ($n = 67$, 17%) posterior pelvic cavity intraoperative electron beam radiation therapy boost (IOERT). The purpose of this study is to investigate risk factors for loco-regional relapse with a component of radiological presacral abnormality (LRRPA), malignant presacral (MPA) and non-malignant presacral abnormalities (NMPA).

Materials/Methods: From April 1995 to December 2010, 402 patients with LARC (\geq cT3 [93%] and/or cN+ [69%]), who underwent multimodality treatment were studied. Twenty-seven clinical, radiological and therapeutic variables were analyzed in a uni- and multivariate logistic regression model searching risk factors for MPA.

Results: With a median follow-up time of 73 months (range, 4-205 months), 93 out of 402 patients (23%) developed a radiological presacral evolutive event. Eighteen (19%) patients had a pathologically proven LRRPA (MPA 72% [$n = 13$] and non-presacral intrapelvic recurrences included 4 anastomotic [22%], and 1 urethral [6%]). Features related to the development of LRRPA in the multivariate analysis were: abdominoperineal resection (OR = 5.63, $p = 0.045$); radiological infiltrative presacral mass at diagnosis (OR = 15.48, $p = 0.004$); radiological evolutive volumetric change >100% (OR = 6.89, $p = 0.05$) and radiological infiltrative mass at re-staging (OR = 5.83, $p = 0.035$). Actuarial overall survival at 5 years is 70% for NMPA and 6% for LRRPA ($p < 0.001$).

Conclusions: Evolutive presacral radiological abnormalities are frequently observed after neoadjuvant CRT with IOERT (23%) or non-IOERT (24%) containing treatment. The non-malignant nature (75/93 cases, 81%) is the dominant event. The potential relationship between NMPA and presacral IOERT is still unclear.

Author Disclosure: C.V. Sole: None. F.A. Calvo: None. M. Muñoz: None. C. Calles: None. J. Serrano: None. L. Martin: None. J. Laureiro: None. E. Alvarez: None. M. Gomez-Espi: None. R. Herranz: None.

2353

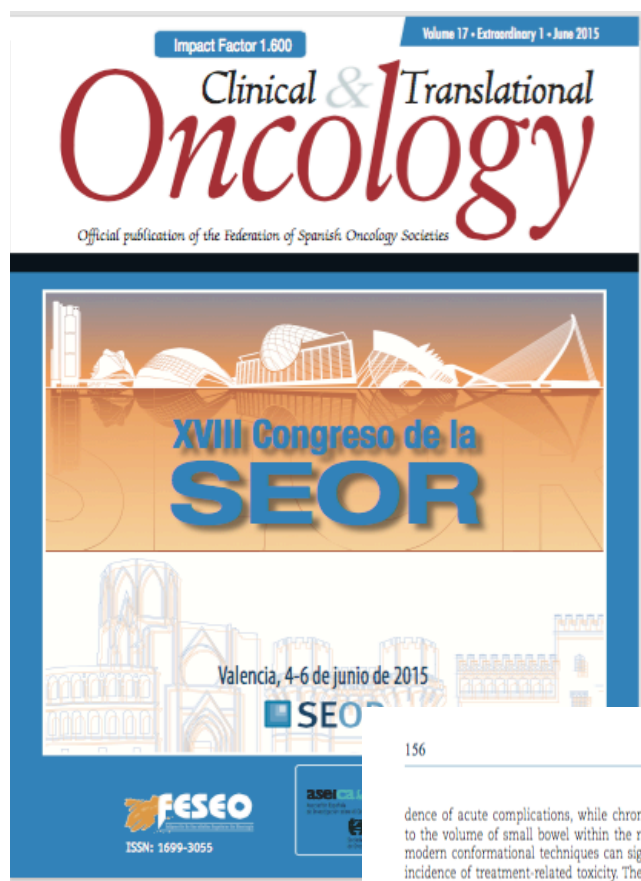
Carbon Ion Therapy for Patients With Locally Recurrent Rectal Cancer

S. Yamada, K. Terashima, S. Yasuda, T. Kamada, and H. Tsujii; *National Institute of Radiological Sciences, Chiba, Japan*

Purpose/Objective(s): To improve long-term local control and survival of locally recurrent rectal cancer, we have initiated a radiation dose-escalation trial using carbon ion beams. The purpose of this study is to evaluate the tolerance for and effectiveness of carbon ion radiation therapy in patients with locally recurrent rectal cancer

Materials/Methods: Between April 2001 and August 2012, 198 lesions at 189 patients were enrolled onto this study. Criteria for trial eligibility were confirmation of locally recurrent rectal cancers without distant metastases based on CT, MRI and PET findings and ECOG performance score 0, 1, and 2. Contraindications for trial entry included pelvic bone destruction. Carbon beams of 290, 350, and 400 MeV/nucleon energy were generated in the HIMAC synchrotron. The dose was determined as 67.2 GyE and escalated to 70.4 GyE, 73.6 GyE. Of the 189 eligible patients, 132 were male and 57 female. Median age was 61.5 years. The predominant sites of

	Comparative statistics between simple segment (SS) IMRT, 7 field IMRT (IMRT7), and 3D conformal (3D)								
	SS	IMRT7	P value	SS	3D	P value	IMRT7	3D	P value
IC V45 (cc)	53.57	43.39	.509	*53.57	87.94	.021	43.39	87.94	.053
IC V30 (cc)	*294.26	367.49	.018	294.26	299.40	.677	367.49	*299.40	.025
IC V20 (cc)	*506.10	837.18	<.001	506.10	518.71	.716	837.18	*518.71	<.001
IC V15 (cc)	*767.25	989.22	.002	*767.25	911.81	.010	989.22	*911.81	.045
Integral dose - V15 (cc)	*33.21	37.79	.001	*33.21	35.96	<.001	37.79	35.96	.105
Integral dose - V10 (cc)	*40.00	42.71	.009	*40.00	42.08	.022	42.71	42.08	.395
Integral dose - V5 (cc)	52.66	52.87	.506	52.66	*48.89	<.001	52.87	*48.89	<.001
TOTAL MU	*304.94	506.56	<.001	*304.94	914.14	<.001	*506.56	914.14	<.001
TOTAL SEG	*24.50	64.38	<.001	24.5	-	N/A	64.38	-	N/A



156

XVIII CONGRESO DE LA SEOR 

dence of acute complications, while chronic toxicity is related to the volume of small bowel within the radiation field. Use of modern conformational techniques can significantly reduce the incidence of treatment-related toxicity. Therefore, IBD's patients should not be routinely considered as a contraindication to PRT.

POST-NEOADJUVANT PRESACRAL EVOLUTIVE RADIOLOGICAL ABNORMALITIES IN RECTAL CANCER: LONG-TERM RISK FACTORS ANALYSIS

Muñoz Fernández, M.; Serrano Andreu, F.J.; Araque Cancar, J.; Sierra Arrieta, I.M.; Alvarado Vasquez, E.; Guerrero Gómez, L.; Martínez Arriba, C.M.; Lozano Barriuso, M.A.; Calvo Manuela, F.A.

Purpose: Radiological abnormalities in the presacral area (RAPA) after neoadjuvant treatment for locally advanced rectal cancer (LARC) are complex to interpret in terms of clinical and prognostic implications. Long-term radiological changes in the posterior hemipelvis are analyzed in the context of potential risk factors for development. Computerized tomography (CT) observations are categorized to discriminate malignant versus non-malignant changes.

Materials and methods: From 04/95 to 12/10, 397 patients with LARC (cT3 (93%) and/or cN + (69%)) were treated with preoperative external pelvic irradiation (81%≥4500 cGy) concurrent to fluoropyrimidine based chemotherapy, radical surgery (sphincter preserving 68%) and presacral electron irradiation boost (IeORT) (83%). Elective adjuvant chemotherapy was considered. IeORT common characteristic were: single dose 12.5 Gy (27%), electron energies 12 MeV (33%), applicator diameter 5/6 cm (65%), beveled end 45° (96%).

Results: With a median follow-up of 63 months, RAPA was documented in 48% of patients. Evolutionary clinical and radiological subtypes were classified as presacral recurrence (4%), non-malignant mass (23%) or fibrotic linear scarring (20%). Overall survival at 5 and 10 years were 8%/0%, 68%/46% and 86%/77%, respectively. Features related to the development of RAPA were: abdominoperineal resection and anterior ultralow resection (p 0.010); postoperative complications involving infection, wound dehiscence and bleeding episodes (p=0.00); operation room time (p 0.00); and ypN+ specimens (p 0.016).

Conclusions: The development of post-neoadjuvant RAPA is a frequent and heterogeneous follow-up event. Risk factors identified are associated to pelvic surgical stress features and radiore-sistant cancer.

PREDICTIVE FACTORS FOR SURVIVAL OUTCOMES IN ANAL SQUAMOUS CELL CARCINOMA

Results: Median age was 61 years (range 35-83), the AJCC stage distribution was 46%, 50%, and 4% for stages II, III, and IV, respectively. HIV positive status was confirmed in 33% of the patients. 22 patients received a radiation dose ≥60 Gy and 8 patients 50.4 Gy. 66% of them were treated with standard chemotherapy (Mitomycin C and 5-FU or CDDP and 5-FU) and 34% without or with others chemotherapy lines. Only 4 patients were operated post-radiotherapy. With a median of follow-up of 49 months (range 9-153), The 2-year RFS and OS were 85% and 91% respectively, for doses ≥60 Gy and 60% and 72% for 50.4 Gy; without significant differences in outcomes. 26% of the analyzed patients relapsed. 75% were seropositive and 50% did not receive standard chemotherapy regimen.

Conclusions: This single-institution experience of definitive chemoradiation for ASCC using CRT demonstrates that outcomes are compromised by dose of treatment and chemotherapy regimen. Seropositive patients, treated with doses <60 Gy and without standard chemotherapy have more risks to relapse.

PREDICTIVE FACTORS IN NEOADJUVANT RADIOCHEMOTHERAPY FOR RECTAL CANCER

Reig Castillejo, A.; Membribe Conejo, I.; Foro Arnalot, P.; Rodríguez de Dios, N.; Sanz Latiesas, J.; Ortiz Barragan, A.; Quera Jordana, J.; Fernández-Velilla, E.; Pera Cegarra, O.; Algara López, M.

Purpose: Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment for rectal cancer improves local control and survival compared with non responders. Other factors, as perineural, venous, vascular invasion, and positive radial margin also worsen prognosis. Our objective is to assess the predictive factors for survival in our serie of 115 patients.

Material and method: Between January 2006 to december 2013, patients diagnosed of rectal adenocarcinoma received neoadjuvant radiochemotherapy. Surgery was performed after 6 weeks. Mandard classification was used to evaluate grade of pathologic response (TRG1-5). Log Rank test were used for univariate analysis and Cox regression for multivariate.

Results: Pathologic specimen showed: 16 TRG1, 43 TRG2, 39 TRG3, 17 TRG4. 11/115 patients had positive radial margin; 23/115 perineural invasion, 10/115 venous invasion and 14/115 patients small vessels invasion. In univariate analysis, distance to anal verge, radial margin, perineural invasion, venous invasion and good grade regression are predictive factors for survival, but only radial margin and perineural invasion in multivariate. In univariate analysis we could also find distance to anal verge ≤5 cm as the only predictive factor to find positive margin in the histologic specimen.

Conclusions: In our serie of patients, tumor located ≤5 cm